

⑩ 日本国特許庁(JP)

⑪ 特許出願公開

⑫ 公開特許公報(A) 平2-262557

⑬ Int. Cl.⁵

C 07 D 207/16
A 61 K 31/40
31/425

識別記号

AED
AAM

庁内整理番号

6742-4C

⑭ 公開 平成2年(1990)10月25日

※

審査請求 未請求 請求項の数 7 (全41頁)

⑮ 発明の名称 縮合ベンゼン誘導体、それを含有する医薬及び該化合物の製造中間体

⑯ 特 願 平1-260070

⑰ 出 願 平1(1989)10月6日

優先権主張 ⑱ 昭63(1988)12月8日 ⑲ 日本(JP) ⑳ 特願 昭63-308878

㉑ 発 明 者 鳥 塚 元 樹 埼玉県大里郡江南町大字押切字沼上2512-1 ゼリア新薬工業株式会社中央研究所内

㉒ 発 明 者 青 塚 知 士 静岡県焼津市小川514-2 焼津寮203

㉓ 発 明 者 添 田 美 津 雄 埼玉県大里郡江南町大字押切字沼上2512-1 ゼリア新薬工業株式会社中央研究所内

㉔ 出 願 人 ゼリア新薬工業株式会 東京都中央区日本橋小舟町10番11号 社

最終頁に続く

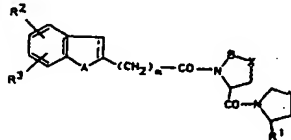
明 細 書

1. 発明の名称

縮合ベンゼン誘導体、それを含有する医薬及び該化合物の製造中間体

2. 特許請求の範囲

(1) 一般式(I)



(I)

(式中、Aはメチレン基、エチレン基又はプロピレン基を示し、Bはメチレン基又はエチレン基を示し、mは0～5の整数を示し、X及びYは同一又は異なってそれぞれメチレン基又は硫黄原子を示し、R¹は水素原子、カルボキシ基、低級アルキルエステル基、ヒドロキシメチル基又はホルミル基を示し、R²は水素原子、ハロゲン原子、低級アルキル基、低級アルコキシ基、ニトロ基又はアミ

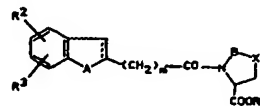
ノ基を示し、R³は水素原子又は低級アルキル基を示し、—は単結合又は二重結合を示す。)

で表わされる縮合ベンゼン誘導体。

(2) 光学異性体又はそれらの混合物である請求項(1)記載の縮合ベンゼン誘導体。

(3) 立体異性体又はそれらの混合物である請求項(1)記載の縮合ベンゼン誘導体。

(4) 一般式(II)



(II)

(式中、Aはメチレン基、エチレン基又はプロピレン基を示し、Bはメチレン基又はエチレン基を示し、mは0～5の整数を示し、Xはメチレン基又は硫黄原子を示し、R²は水素原子、ハロゲン原子、低級アルキル基、低級アルコキシ基、ニトロ基又はアミノ基を示し、R³は水素原子又は低級アルキル基を示し、R⁴は水素原子又は低級アルキル

基を示し、 \equiv は単結合又は二重結合を示す。) で表わされるN-置換環状アミノ酸誘導体。

(5) L体である請求項(4)記載のN-置換環状アミノ酸誘導体。

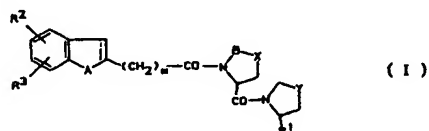
(6) D体である請求項(4)記載のN-置換環状アミノ酸誘導体。

(7) 請求項(1)～(3)のいずれかに記載の結合ベンゼン誘導体を有効成分とする脳循環・脳代謝・記憶改善剤。

3. 発明の詳細な説明

〔産業上の利用分野〕

本発明は下記一般式(1)で表わされる結合ベンゼン誘導体。それを含む脳循環・脳代謝・記憶改善剤及び該化合物の製造中間体に関する。



(式中、Aはメチレン基、エチレン基又はプロピ

などプロリンを含む脳内神経ペプチドを分解し、不活化することから、プロリルエンドペプチダーゼを阻害する化合物は、抗健忘作用を示すことが知られている(特開昭62-201877号、日原理助、南星ら、89, 323(1987)、同助、平ら、89, 243(1987))。

一方、脳血管障害の治療薬としては、脳循環改善剤、脳血管拡張剤、脳代謝改善剤等が臨床上用いられているが、これらの薬剤は自覚症状の改善は認められているものの、神経症状、日常生活動作障害の改善率は低い。従って、脳代謝改善作用とプロリルエンドペプチダーゼ阻害による抗健忘作用を併せ持つ薬物が望まれている。

〔課題を解決するための手段〕

本発明者らは、プロリルエンドペプチダーゼ阻害作用と脳循環・脳代謝改善作用の両作用を併せ持つ新規な脳循環・脳代謝・記憶改善剤を創製すべく鋭意研究を行い、本発明を完成するに至った。

本発明における「低級アルキル」とはメチル、エチル、プロピル、イソプロピル、ブチル、n-o-

レン基を示し、Bはメチレン基又はエチレン基を示し、mは0～5の整数を示し、X及びYは同一又は異なってそれぞれメチレン基又は硫黄原子を示し、R¹は水素原子、カルボキシ基、低級アルキルエステル基、ヒドロキシメチル基又はホルミル基を示し、R²は水素原子、ハロゲン原子、低級アルキル基、低級アルコキシ基、ニトロ基又はアミノ基を示し、R³は水素原子又は低級アルキル基を示し、 \equiv は単結合又は二重結合を示す。)

〔従来技術及び発明が解決しようとする課題〕

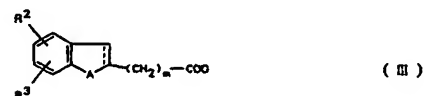
高齢化社会の到来に伴い脳血管障害、脳循環障害、脳代謝障害、記憶障害等を原因又は症状とする種々の老人性痴呆症が社会問題化しており、これら疾患に対して有用な治療剤、予防剤の創製が望まれている。最近の臨床報告(M., F. Mazurekら, *Neurology*, 36, 1133(1986))によると、老人性痴呆症患者の脳において、記憶や神経伝達に関与するペプチドの顕著な低下が認められている。

プロリルエンドペプチダーゼは、バソプレシ

n-ブチル、イソブチル、t-ブチルを意味する。

本発明化合物(1)は以下の通り製造することができる。

一般式(II)

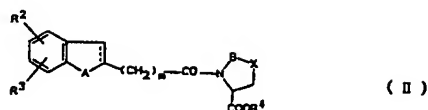


(式中、A、m、R²、R³及び \equiv は前記と同様であり、Dはハロゲン原子、低級アルコキシ基又は水酸基を示す。)で表わされる置ハロゲン化合物、エステル又はカルボン酸と、一般式(IV)



(式中、D及びXは前記と同様であり、R⁴は水素原子又は低級アルキル基を示す。)で表わされ

る環状アミノ酸化合物を反応させることにより一般式 (II)



(式中、A、B、m、X、R¹、R²、R³及び --- は前記と同意義である。) で表わされる N-置換環状アミノ酸誘導体が得られる。

一般式 (III) の化合物の中、D がハロゲン原子又は低級アルコキシ基の場合、塩基の存在下又は非存在下で、一般式 (IV) の化合物と縮合させることができる。また、D が水酸基の場合、縮合剤としてカルボジイミド類を使用するのが好ましい。

反応に用いられる塩基としてはアルカリ金属の水酸化物又は炭酸塩、トリアルキルアミン、芳香族アミン等が挙げられ、例えば水酸化ナトリウム、水酸化カリウム等が好ましく、カルボジイミド類としては 1-エチル-3-(3-ジメチルアミノ-

プロピル) カルボジイミド (WSC) 又はその塩酸塩、N、N'-ジシクロヘキシルカルボジイミド (DCC) 等が好ましい。反応温度は -20 ~ 200℃ であり、溶媒は反応に参与しないものであればいずれでもよい。N-置換環状アミノ酸誘導体 (II) のうち、R¹ が低級アルキル基の場合、該化合物を加水分解して R¹ が水素原子である遊離のカルボン酸とすることができる。

こうして得られた本発明化合物の製造中間体である N-置換環状アミノ酸誘導体 (II) の代表的なものとして次の化合物が挙げられる。これらの化合物はプロリルエンドペプチダーゼ阻害作用及び抗低血糖作用を有する。

- ・ 1-(2-インダニルアセチル)-L-プロリンメチルエステル
- ・ 1-[3-(インダン-2-イル) プロピオニル]-D-プロリンエチルエステル
- ・ 1-(2-インダニルアセチル)-L-プロリン
- ・ 3-(2-インダニルアセチル)-L-チオプロ

リンエチルエステル

- ・ 3-[4-(インダン-2-イル) ブタノイル]-L-チオプロリンプロピルエステル
- ・ 3-(2-インダニルアセチル)-L-チオプロリン
- ・ 1-(2-インダニルアセチル)-DL-ピペリジン-2-イルカルボン酸エチルエステル
- ・ 1-(2-インダニルアセチル)-L-ピペリジン-2-イルカルボン酸エチルエステル
- ・ 1-[5-(インダン-2-イル) ペンタノイル]-L-ピペリジン-2-イルカルボン酸ブチルエステル
- ・ 1-(2-インダニルアセチル)-DL-ピペリジン-2-イルカルボン酸
- ・ 1-(2-インダニルアセチル)-D-ピペリジン-2-イルカルボン酸
- ・ 1-(2-インダニルアセチル)-L-ピペリジン-2-イルカルボン酸
- ・ 4-(2-インダニルアセチル)-DL-1, 4-チアザン-3-イルカルボン酸メチルエス

ル

- ・ 4-(2-インダニルアセチル)-DL-1, 4-チアザン-3-イルカルボン酸エチルエステル
- ・ 4-(2-インダニルアセチル)-L-1, 4-チアザン-3-イルカルボン酸
- ・ 4-(2-インダニルアセチル)-D-1, 4-チアザン-3-イルカルボン酸
- ・ 4-[4-(インダン-2-イル) ブタノイル]-L-1, 4-チアザン-3-イルカルボン酸
- ・ 4-(2-インダニルカルボニル)-DL-1, 4-チアザン-3-イルカルボン酸
- ・ 1-(1, 2, 3, 4-テトラヒドロナフタレン-2-イルカルボニル)-L-プロリンメチルエステル
- ・ 1-(1, 2, 3, 4-テトラヒドロナフタレン-2-イルアセチル)-D-プロリンエチルエステル

・ 1 - (1, 2, 3, 4-テトラヒドロナフタレン-2-イルカルボニル) - L-プロリン
 ・ 1 - (1, 2, 3, 4-テトラヒドロナフタレン-2-イルアセチル) - L-プロリン
 ・ 3 - (1, 2, 3, 4-テトラヒドロナフタレン-2-イルカルボニル) - L-チオプロリンエチルエステル
 ・ 3 - (1, 2, 3, 4-テトラヒドロナフタレン-2-イルカルボニル) - L-チオプロリン
 ・ 3 - [3 - (1, 2, 3, 4-テトラヒドロナフタレン-2-イル) プロピオニル] - DL-チオプロリン
 ・ 1 - (1, 2, 3, 4-テトラヒドロナフタレン-2-イルアセチル) - L-プロリンメチルエステル
 ・ 1 - (1, 2, 3, 4-テトラヒドロナフタレン-2-イルアセチル) - D-プロリンメチルエステル
 ・ 1 - (1, 2, 3, 4-テトラヒドロナフタレン-2-イルアセチル) - D-プロリン

ン-2-イルカルボニル) - DL-1, 4-チアザン-3-イルカルボン酸メチルエステル
 ・ 4 - (1, 2, 3, 4-テトラヒドロナフタレン-2-イルカルボニル) - DL-1, 4-チアザン-3-イルカルボン酸
 ・ 4 - (1, 2, 3, 4-テトラヒドロナフタレン-2-イルカルボニル) - L-1, 4-チアザン-3-イルカルボン酸
 ・ 4 - (1, 2, 3, 4-テトラヒドロナフタレン-2-イルカルボニル) - D-1, 4-チアザン-3-イルカルボン酸
 ・ 4 - [4 - (1, 2, 3, 4-テトラヒドロナフタレン-2-イル) ブタノイル] - L-1, 4-チアザン-3-イルカルボン酸
 ・ 1 - (2-インデニルアセチル) - L-プロリンメチルエステル
 ・ 1 - (2-インデニルアセチル) - L-プロリン
 ・ 1 - (2-インデニルアセチル) - D-プロリン

・ 3 - (1, 2, 3, 4-テトラヒドロナフタレン-2-イルアセチル) - L-チオプロリンエチルエステル
 ・ 3 - (1, 2, 3, 4-テトラヒドロナフタレン-2-イルアセチル) - D-チオプロリンエチルエステル
 ・ 3 - (1, 2, 3, 4-テトラヒドロナフタレン-2-イルアセチル) - L-チオプロリン
 ・ 3 - (1, 2, 3, 4-テトラヒドロナフタレン-2-イルアセチル) - D-チオプロリン
 ・ 1 - (1, 2, 3, 4-テトラヒドロナフタレン-2-イルカルボニル) - L-ピペリジン-2-イルカルボン酸
 ・ 1 - (1, 2, 3, 4-テトラヒドロナフタレン-2-イルカルボニル) - D-ピペリジン-2-イルカルボン酸
 ・ 1 - [6 - (1, 2, 3, 4-テトラヒドロナフタレン-2-イル) ヘキサノイル] - L-ピペリジン-2-イルカルボン酸
 ・ 4 - (1, 2, 3, 4-テトラヒドロナフタレン-2-イルカルボニル) - DL-1, 4-チアザン-3-イルカルボン酸

・ 3 - (2-インデニルアセチル) - L-チオプロリンエチルエステル
 ・ 3 - (2-インデニルアセチル) - L-チオプロリンプロピルエステル
 ・ 3 - (2-インデニルアセチル) - L-チオプロリン
 ・ 1 - (2-インデニルアセチル) - DL-ピペリジン-2-イルカルボン酸エチルエステル
 ・ 1 - (2-インデニルアセチル) - L-ピペリジン-2-イルカルボン酸エチルエステル
 ・ 1 - [5 - (インデン-2-イル) ペンタノイル] - L-ピペリジン-2-イルカルボン酸メチルエステル
 ・ 1 - (2-インデニルアセチル) - DL-ピペリジン-2-イルカルボン酸
 ・ 1 - (2-インデニルアセチル) - D-ピペリジン-2-イルカルボン酸
 ・ 1 - (2-インデニルアセチル) - L-ピペリジン-2-イルカルボン酸
 ・ 4 - (2-インデニルアセチル) - DL-1,

4-チアザン-3-イルカルボン酸エチルエステル

- ・4-(2-インデニルアセチル)-L-1, 4-チアザン-3-イルカルボン酸ブチルエステル
- ・4-[4-(インデン-2-イル)ブタノイル]-L-1, 4-チアザン-3-イルカルボン酸メチルエステル
- ・4-(2-インデニルアセチル)-DL-1, 4-チアザン-3-イルカルボン酸
- ・4-(2-インデニルアセチル)-L-1, 4-チアザン-3-イルカルボン酸
- ・4-(2-インデニルアセチル)-D-1, 4-チアザン-3-イルカルボン酸
- ・4-(2-インデニルカルボニル)-DL-1, 4-チアザン-3-イルカルボン酸
- ・4-(2-インデニルカルボニル)-L-1, 4-チアザン-3-イルカルボン酸
- ・4-(2-インデニルカルボニル)-D-1, 4-チアザン-3-イルカルボン酸
- ・1-(2-インダニルカルボニル)-L-プロ

ベンゾシクロヘプテン-2-イルアセチル)-L-プロリン

- ・1-[3-(インダン-2-イル)プロピオニル]-D-プロリン
- ・3-(5-アミノインダン-2-イルアセチル)-L-チオプロリン
- ・3-(5-ニトロインダン-2-イルアセチル)-L-チオプロリン
- ・3-(5-クロロインダン-2-イルアセチル)-L-チオプロリン
- ・3-[3-(インダン-2-イル)プロピオニル]-L-チオプロリン
- ・3-[4-(インダン-2-イル)ブタノイル]-L-チオプロリン
- ・3-(2-インダニルアセチル)-D-チオプロリン
- ・3-[3-(5-メトキシインデン-2-イル)プロピオニル]-L-チオプロリン
- ・3-[3-(5-アミノインデン-2-イル)プロピオニル]-L-チオプロリン

リン

- ・1-[5-(インダン-2-イル)ペンタノイル]-L-プロリン
- ・1-[6-(インダン-2-イル)ヘキサノイル]-L-プロリン
- ・1-(5-メトキシ-6-メチルインダン-2-イルアセチル)-L-プロリン
- ・1-(5-メトキシインデン-2-イルアセチル)-L-プロリン
- ・1-[3-(インデン-2-イル)プロピオニル]-L-プロリン
- ・1-(5-アミノインデン-2-イルアセチル)-L-プロリン
- ・1-(6-メトキシ-1, 2, 3, 4-テトラヒドロナフタレン-2-イルアセチル)-L-プロリン
- ・1-(8-メチル-6-ニトロ-1, 2, 3, 4-テトラヒドロナフタレン-2-イルアセチル)-L-プロリン
- ・1-(2, 3, 4; 5-テトラヒドロ-1H-

・3-(6-メトキシ-1, 2, 3, 4-テトラヒドロナフタレン-2-イルアセチル)-L-チオプロリン

- ・3-(8-アミノ-1, 2, 3, 4-テトラヒドロナフタレン-2-イルアセチル)-L-チオプロリン
- ・3-[3-(1, 2, 3, 4-テトラヒドロナフタレン-2-イル)プロピオニル]-L-チオプロリン
- ・3-(5, 7-ジメチル-1, 2, 3, 4-テトラヒドロナフタレン-2-イルアセチル)-L-チオプロリン
- ・3-(2, 3, 4, 5-テトラヒドロ-1H-ベンゾシクロヘプテン-2-イルアセチル)-L-チオプロリン
- ・3-(5-クロロ-7-メチル-1, 2, 3, 4-テトラヒドロナフタレン-2-イルアセチル)-L-チオプロリン
- ・3-(2-インダニルアセチル)-DL-チオプロリン

・1-(1, 2, 3, 4-テトラヒドロナフタレン-2-イルアセチル)-DL-ピペリジン-2-イルカルボン酸

・1-[3-(2, 3, 4, 5-テトラヒドロ-1H-ベンゾシクロヘプテン-2-イル)プロピオニル]-DL-ピペリジン-2-イルカルボン酸

・4-(1, 2, 3, 4-テトラヒドロナフタレン-2-イルアセチル)-DL-1, 4-チアザン-3-イルカルボン酸

・4-[5-(インデン-2-イル)ペンタノイル]-L-1, 4-チアザン-3-イルカルボン酸

・4-[6-(1, 2, 3, 4-テトラヒドロナフタレン-2-イル)ヘキサノイル]-L-1, 4-チアザン-3-イルカルボン酸

・1-[(S)-(-)-1, 2, 3, 4-テトラヒドロナフタレン-2-イルアセチル]-L-プロリン

・1-[(R)-(+)-1, 2, 3, 4-テ-

ラヒドロナフタレン-2-イルアセチル]-L-プロリン

・1-[(S)-(-)-1, 2, 3, 4-テトラヒドロナフタレン-2-イルアセチル]-L-チオプロリン

・1-[(R)-(+)-1, 2, 3, 4-テトラヒドロナフタレン-2-イルアセチル]-L-チオプロリン

・1-[(S)-(-)-1, 2, 3, 4-テトラヒドロナフタレン-2-イルアセチル]-D-チオプロリン

・4-(2, 3, 4, 5-テトラヒドロ-1H-ベンゾシクロヘプテン-2-イルアセチル)-L-1, 4-チアザン-3-イルカルボン酸

・3-[3-(5-メチルインダン-2-イル)プロピオニル]-L-チオプロリンエチルエステル

・3-(6-メトキシ-5-メチルインダン-2-イルアセチル)-L-チオプロリンエチルエステル

・3-(6-メトキシ-1, 2, 3, 4-テトラヒドロナフタレン-2-イルアセチル)-L-チオプロリンエチルエステル

・3-(6-アミノ-1, 2, 3, 4-テトラヒドロナフタレン-2-イルアセチル)-L-チオプロリンエチルエステル

・3-(5, 7-ジメチル-1, 2, 3, 4-テトラヒドロナフタレン-2-イルアセチル)-L-チオプロリンエチルエステル

・1-(5-メトキシインダン-2-イルアセチル)-L-プロリンメチルエステル

・1-(5-クロロインダン-2-イルアセチル)-L-プロリンメチルエステル

・1-(5-アミノ-6-メチルインダン-2-イルアセチル)-L-プロリンメチルエステル

・1-(6-メトキシ-1, 2, 3, 4-テトラヒドロナフタレン-2-イルアセチル)-L-プロリンメチルエステル

・1-(6-メチル-7-ニトロ-1, 2, 3, 4-テトラヒドロナフタレン-2-イルアセチル)-L-プロリンメチルエステル

-L-プロリンメチルエステル

・1-[5-(インデン-2-イル)ペンタノイル]-D-プロリンエチルエステル

・1-(1, 2, 3, 4-テトラヒドロナフタレン-2-イルアセチル)-L-ピペリジン-2-イルカルボン酸エチルエステル

・1-[6-(7-クロロ-2, 3, 4, 5-テトラヒドロ-1H-ベンゾシクロヘプテン-2-イル)ヘキサノイル]-L-ピペリジン-2-イルカルボン酸ブチルエステル

・1-(7-アミノ-6-メチル-1, 2, 3, 4-テトラヒドロナフタレン-2-イルカルボニル)-DL-ピペリジン-2-イルカルボン酸エチルエステル

・1-[5-(インダン-2-イル)ペンタノイル]-L-ピペリジン-2-イルカルボン酸メチルエステル

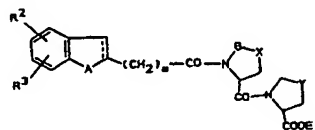
・4-[5-(5-メトキシ-6-メチルインダン-2-イル)ペンタノイル]-L-1, 4-チアザン-3-イルカルボン酸エチルエステル

- ・4-[4-(7-アミノ-2, 3, 4, 5-テトラヒドロ-1H-ベンゾシクロヘプテン-2-イル)ブタノイル]-DL-1, 4-チアザン-3-イルカルボン酸エチルエステル
- ・4-[5-(7-クロロ-2, 3, 4, 5-テトラヒドロ-1H-ベンゾシクロヘプテン-2-イル)ペンタノイル]-L-1, 4-チアザン-3-イルカルボン酸ブチルエステル
- ・1-[(S)-(-)-1, 2, 3, 4-テトラヒドロナフタレン-2-イルアセチル]-L-プロリンメチルエステル
- ・1-[(R)-(+)-1, 2, 3, 4-テトラヒドロナフタレン-2-イルアセチル]-L-プロリンメチルエステル
- ・1-[(S)-(-)-1, 2, 3, 4-テトラヒドロナフタレン-2-イルアセチル]-L-チオプロリンエチルエステル
- ・1-[(R)-(+)-1, 2, 3, 4-テトラヒドロナフタレン-2-イルアセチル]-L-チオプロリンエチルエステル



(V)

(式中、Yは前記と同意味であり、Eは低級アルキル基を示す。)で表わされるプロリンアルキルエステル又はチオプロリンアルキルエステルとを縮合させることにより本発明化合物(1)の中、R'が低級アルキルエステル基である一般式(1b)の化合物が得られる。



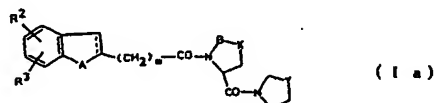
(1b)

(式中、A、B、m、X、Y、R2、R3、E及び---は前記と同意味である。)

使用される縮合剤としては一般に用いられるものでよく、好ましくはWSC、WSC・HCl又は

- ・1-[(S)-(-)-1, 2, 3, 4-テトラヒドロナフタレン-2-イルアセチル]-D-チオプロリンエチルエステル

N-置換環状アミノ酸誘導体(II)とチアゾリジン又はピロリジンとを縮合させることにより本発明化合物(1)の中、R'が水素原子である一般式(1a)の化合物が得られ、



(1a)

(式中、A、B、m、X、Y、R2、R3及び---は前記と同意味である。)

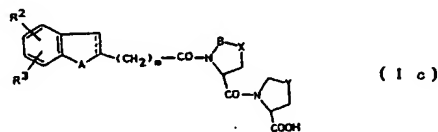
また、チアゾリジン又はピロリジンの代わりに下記一般式(V)

(以下空白)

はDCC等のカルボジイミド類である。溶媒としては反応に関与しないものであればいずれでもよいが、好ましくは塩化メチレン、クロロホルム、テトラヒドロフラン、ジオキサン等が挙げられ反応温度は-20~80℃、好ましくは0~40℃である。

また、他の方法、例えば酸クロリド法、混合酸酐水物法など一般に常用されている方法(ペプチド合成の基礎と実験、泉屋ら、丸善(1985))によってもよい。

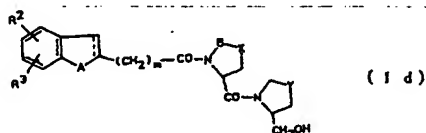
一般式(1b)の化合物を加水分解することにより本発明化合物(1)の中、R'がカルボキシル基である一般式(1c)の化合物が得られる。



(1c)

(式中、A、B、m、X、Y、R2、R3及び---は前記と同意味である。)

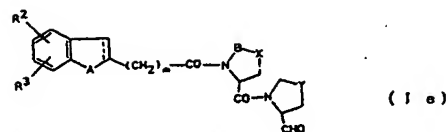
一般式 (I b) の化合物を還元することにより本発明化合物 (I) の中、R¹がヒドロキシメチル基である一般式 (I d) の化合物が得られる。



(式中、A、B、m、X、Y、R²、R³及び—は前記と同意味である。)

還元剤としては水素化ホウ素ナトリウム、水素化ホウ素リチウム、水素化ホウ素亜鉛、水素化ホウ素カリウム等の水素化ホウ素金属が好ましい。溶媒としてはメタノール、エタノール、プロパノール、イソプロパノール、ブタノール、ヒープタノール等のアルコール類、テトラヒドロフラン、ジオキサン等のエーテル類が好ましい。

さらに、上記一般式 (I d) の化合物を酸化することにより本発明化合物 (I) の中、R¹がホルミル基である一般式 (I e) の化合物が得られる。



(式中、A、B、m、X、Y、R²、R³及び—は前記と同意味である。)

酸化反応は酸化剤としてジメチルスルホキシド、三酸化クロム-ピリジン錯体、ヒープチルクロホルメート、酸化銀、二酸化マンガンをを用い、塩化メチレン、クロロホルム、ベンゼン等の不活性有機溶媒の存在下又は非存在下、室温ないし冷却下で行う。酸化剤としてジメチルスルホキシドを用いる場合、三酸化クロム-ピリジン錯体、オキザリルクロライド、ジシクロヘキシルカルボジイミド等の酸化剤の共存下で行うのが好ましい。

原料化合物の環状アミノ酸化合物 (IV) がDL体、D体又はL体である場合、本発明化合物 (I) 及びN-置換環状アミノ酸誘導体 (II) はそれぞれ対応するDL体、D体又はL体が製造される。

また、本発明化合物 (I) は以下の方法によっても製造することができる。

一般式 (VI)



(式中、B及びXは前記と同意味であり、R²はアミノ酸化学におけるアミノ基の保護基を示す。) で表わされる環状アミノ酸化合物と、一般式 (VII)



(式中、Y及びR¹は前記と同意味である。) で表わされる環状アミン又は環状アミノ酸化合物とを反応させることにより、一般式 (VIII) の化合物が得られる。



(式中、B、X、Y、R¹及びR²は前記と同意味である。)

一般式 (VIII) の化合物を脱保護することにより、一般式 (IX) の化合物が得られる。



(式中、B、X、Y及びR¹は前記と同意味である。)

一般式 (III) の化合物と一般式 (IX) の化合物とを縮合させることにより本発明化合物 (I) が得られる。ここでの縮合の方法は、前述の本発明化合物 (I) の製造の場合と同様である。

本発明化合物(1)は1~3個の不斉炭素を有するが、本発明においては、それぞれの不斉炭素上の置換基の立体配置がR、Sのいずれでも、またそれらの混合物であつてもよい。

こうして得られた本発明化合物(1)の代表的なものとして次の化合物が挙げられる。

- ・1-[1-(2-インダニルアセチル)-L-プロリル]ピロリジン
- ・1-[1-(2-インダニルアセチル)-D-プロリル]ピロリジン
- ・3-[1-(2-インダニルアセチル)-DL-プロリル]チアゾリジン
- ・3-[1-(2-インダニルアセチル)-L-プロリル]チアゾリジン
- ・1-[1-(2-インダニルアセチル)-L-プロリル]-L-プロリンメチルエステル
- ・1-[1-(2-インダニルアセチル)-L-プロリル]-L-プロリノール
- ・1-[1-(2-インダニルアセチル)-L-プロリル]-L-プロリン

ル

- ・3-[3-(2-インダニルアセチル)-L-チオプロリル]-L-チオプロリノール
- ・3-[3-(2-インダニルアセチル)-L-チオプロリル]-L-チオプロリン
- ・3-[3-(2-インダニルアセチル)-L-チオプロリル]-L-チオプロリナール
- ・3-[3-[4-(インダン-2-イル)ブタノイル]-L-チオプロリル]チアゾリジン
- ・1-[1-(2-インダニルアセチル)-DL-ピペリジン-2-イルカルボニル]ピロリジン
- ・1-[1-(2-インダニルアセチル)-L-ピペリジン-2-イルカルボニル]ピロリジン
- ・1-[1-(2-インダニルアセチル)-D-ピペリジン-2-イルカルボニル]ピロリジン
- ・1-[1-(2-インダニルアセチル)-L-ピペリジン-2-イルカルボニル]-L-プロリンメチルエステル
- ・1-[1-(2-インダニルアセチル)-L-ピペリジン-2-イルカルボニル]-L-プロリ

- ・1-[1-(2-インダニルアセチル)-L-プロリル]-L-プロリナール
- ・3-[1-(2-インダニルアセチル)-L-プロリル]-L-チオプロリナール
- ・1-[1-[3-(インダン-2-イル)ピオニル]-L-プロリル]ピロリジン
- ・1-[1-(2-インダニルカルボニル)-L-プロリル]ピロリジン
- ・1-[3-(2-インダニルアセチル)-L-チオプロリル]ピロリジン
- ・1-[3-(2-インダニルアセチル)-D-チオプロリル]ピロリジン
- ・3-[3-(2-インダニルアセチル)-DL-チオプロリル]チアゾリジン
- ・3-[3-(2-インダニルアセチル)-L-チオプロリル]チアゾリジン
- ・1-[3-(2-インダニルアセチル)-L-チオプロリル]-L-プロリナール
- ・3-[3-(2-インダニルアセチル)-L-チオプロリル]-L-チオプロリンメチルエステル

ノール

- ・1-[1-(2-インダニルアセチル)-L-ピペリジン-2-イルカルボニル]-L-プロリン
- ・1-[1-(2-インダニルアセチル)-L-ピペリジン-2-イルカルボニル]-L-プロリナール
- ・3-[1-(2-インダニルアセチル)-DL-ピペリジン-2-イルカルボニル]チアゾリジン
- ・3-[1-(2-インダニルアセチル)-L-ピペリジン-2-イルカルボニル]チアゾリジン
- ・3-[1-(2-インダニルアセチル)-D-ピペリジン-2-イルカルボニル]チアゾリジン
- ・3-[1-(2-インダニルアセチル)-DL-ピペリジン-2-イルカルボニル]-L-チオプロリナール
- ・3-[1-(2-インダニルアセチル)-L-ピペリジン-2-イルカルボニル]-L-チオプロリナール

・ 3 - [1 - (2 - インドニルアセチル) - D -
ビペリジン - 2 - イルカルボニル] - L - チオプ
ロリナール

・ 1 - [1 - [5 - (インダン - 2 - イル) ペン
タノイル] - L - ビペリジン - 2 - イルカルボニ
ル] ピロリジン

・ 1 - [1 - [5 - (インダン - 2 - イル) ペン
タノイル] - D - ビペリジン - 2 - イルカルボニ
ル] ピロリジン

・ 1 - [1 - [5 - (インダン - 2 - イル) ペン
タノイル] - L - ビペリジン - 2 - イルカルボニ
ル] - L - プロリナール

・ 1 - [4 - (2 - インドニルアセチル) - D L
- 1, 4 - チアザン - 3 - イルカルボニル] ピロ
リジン

・ 1 - [4 - (2 - インドニルアセチル) - L -
1, 4 - チアザン - 3 - イルカルボニル] ピロリ
ジン

・ 1 - [4 - (2 - インドニルアセチル) - D -
1, 4 - チアザン - 3 - イルカルボニル] ピロリ

- 1, 4 - チアザン - 3 - イルカルボニル] - L
- プロリナール

・ 1 - [4 - (2 - インドニルアセチル) - L -
1, 4 - チアザン - 3 - イルカルボニル] - L -
プロリナール

・ 3 - [4 - (2 - インドニルアセチル) - D L
- 1, 4 - チアザン - 3 - イルカルボニル] - L
- チオプロリンエチルエステル

・ 3 - [4 - (2 - インドニルアセチル) - L -
1, 4 - チアザン - 3 - イルカルボニル] - L -
チオプロリノール

・ 3 - [4 - (2 - インドニルアセチル) - D -
1, 4 - チアザン - 3 - イルカルボニル] - L -
チオプロリン

・ 3 - [4 - (2 - インドニルアセチル) - L -
1, 4 - チアザン - 3 - イルカルボニル] - L -
チオプロリナール

・ 3 - [4 - [8 - (インダン - 2 - イル) ヘキ
サノイル] - L - 1, 4 - チアザン - 3 - イルカ
ルボニル] チアゾリジン

ジン

・ 3 - [4 - (2 - インドニルアセチル) - D L
- 1, 4 - チアザン - 3 - イルカルボニル] チア
ゾリジン

・ 3 - [4 - (2 - インドニルアセチル) - L -
1, 4 - チアザン - 3 - イルカルボニル] チアゾ
リジン

・ 3 - [4 - (2 - インドニルアセチル) - D -
1, 4 - チアザン - 3 - イルカルボニル] チアゾ
リジン

・ 1 - [4 - (2 - インドニルアセチル) - D L
- 1, 4 - チアザン - 3 - イルカルボニル] - L
- プロリンメチルエステル

・ 1 - [4 - (2 - インドニルアセチル) - L -
1, 4 - チアザン - 3 - イルカルボニル] - L -
プロリンメチルエステル

・ 1 - [4 - (2 - インドニルアセチル) - D L
- 1, 4 - チアザン - 3 - イルカルボニル] - L
- プロリノール

・ 1 - [4 - (2 - インドニルアセチル) - D L

・ 1 - [1 - (1, 2, 3, 4 - テトラヒドロナ
フタレン - 2 - イルカルボニル) - L - プロリル]
ピロリジン

・ 1 - [1 - (1, 2, 3, 4 - テトラヒドロナ
フタレン - 2 - イルカルボニル) - D - プロリル]
ピロリジン

・ 3 - [1 - (1, 2, 3, 4 - テトラヒドロナ
フタレン - 2 - イルカルボニル) - L - プロリル]
チアゾリジン

・ 1 - [1 - (1, 2, 3, 4 - テトラヒドロナ
フタレン - 2 - イルカルボニル) - L - プロリル]
- L - プロリナール

・ 3 - [1 - (1, 2, 3, 4 - テトラヒドロナ
フタレン - 2 - イルカルボニル) - L - プロリル]
- L - チオプロリナール

・ 3 - [1 - (1, 2, 3, 4 - テトラヒドロナ
フタレン - 2 - イルアセチル) - L - プロリル]
チアゾリジン

・ 3 - [1 - (1, 2, 3, 4 - テトラヒドロナ
フタレン - 2 - イルアセチル) - D - プロリル]

チアゾリジン

- ・ 1 - [3 - (1, 2, 3, 4 - テトラヒドロナ
フタレン - 2 - イルカルボニル) - L - チオプロ
リル] ピロリジン
- ・ 1 - [3 - (1, 2, 3, 4 - テトラヒドロナ
フタレン - 2 - イルカルボニル) - D - チオプロ
リル] ピロリジン
- ・ 3 - [3 - (1, 2, 3, 4 - テトラヒドロナ
フタレン - 2 - イルカルボニル) - L - チオプロ
リル] チアゾリジン
- ・ 1 - [3 - (1, 2, 3, 4 - テトラヒドロナ
フタレン - 2 - イルカルボニル) - L - チオプロ
リル] - L - プロリン
- ・ 1 - [3 - (1, 2, 3, 4 - テトラヒドロナ
フタレン - 2 - イルカルボニル) - L - チオプロ
リル] - L - プロリナール
- ・ 3 - [3 - (1, 2, 3, 4 - テトラヒドロナ
フタレン - 2 - イルカルボニル) - L - チオプロ
リル] - L - チオプロリノール
- ・ 3 - [3 - (1, 2, 3, 4 - テトラヒドロナ

・ 3 - [3 - (1, 2, 3, 4 - テトラヒドロナ
フタレン - 2 - イルアセチル) - D - チオプロリ
ル] チアゾリジン

・ 1 - [1 - (1, 2, 3, 4 - テトラヒドロナ
フタレン - 2 - イルカルボニル) - DL - ビベリ
ジン - 2 - イルカルボニル] ピロリジン

・ 1 - [1 - (1, 2, 3, 4 - テトラヒドロナ
フタレン - 2 - イルカルボニル) - D - ビベリジ
ン - 2 - イルカルボニル] ピロリジン

・ 3 - [1 - (1, 2, 3, 4 - テトラヒドロナ
フタレン - 2 - イルカルボニル) - DL - ビベリ
ジン - 2 - イルカルボニル] チアゾリジン

・ 3 - [1 - (1, 2, 3, 4 - テトラヒドロナ
フタレン - 2 - イルカルボニル) - L - ビベリジ
ン - 2 - イルカルボニル] チアゾリジン

・ 1 - [1 - (1, 2, 3, 4 - テトラヒドロナ
フタレン - 2 - イルカルボニル) - DL - ビベリ
ジン - 2 - イルカルボニル] - L - プロリンメチ
ルエステル

・ 1 - [1 - (1, 2, 3, 4 - テトラヒドロナ

フタレン - 2 - イルカルボニル) - L - チオプロ
リル] - L - チオプロリナール

・ 3 - [3 - [3 - (1, 2, 3, 4 - テトラヒ
ドロナフタレン - 2 - イル) プロピオニル] - L
- チオプロリル] チアゾリジン

・ 1 - [1 - (1, 2, 3, 4 - テトラヒドロナ
フタレン - 2 - イルアセチル) - L - プロリル]
ピロリジン

・ 1 - [1 - (1, 2, 3, 4 - テトラヒドロナ
フタレン - 2 - イルアセチル) - D - プロリル]
ピロリジン

・ 1 - [3 - (1, 2, 3, 4 - テトラヒドロナ
フタレン - 2 - イルアセチル) - L - チオプロリ
ル] ピロリジン

・ 1 - [3 - (1, 2, 3, 4 - テトラヒドロナ
フタレン - 2 - イルアセチル) - D - チオプロリ
ル] ピロリジン

・ 3 - [3 - (1, 2, 3, 4 - テトラヒドロナ
フタレン - 2 - イルアセチル) - L - チオプロリ
ル] チアゾリジン

フタレン - 2 - イルカルボニル) - L - ビベリジ
ン - 2 - イルカルボニル] - L - プロリノール

・ 1 - [1 - (1, 2, 3, 4 - テトラヒドロナ
フタレン - 2 - イルカルボニル) - L - ビベリジ
ン - 2 - イルカルボニル] - L - プロリナール

・ 3 - [1 - (1, 2, 3, 4 - テトラヒドロナ
フタレン - 2 - イルカルボニル) - L - ビベリジ
ン - 2 - イルカルボニル] - L - チオプロリナ
ール

・ 3 - [1 - (1, 2, 3, 4 - テトラヒドロナ
フタレン - 2 - イルカルボニル) - D - ビベリジ
ン - 2 - イルカルボニル] - L - チオプロリナ
ール

・ 1 - [1 - [4 - (1, 2, 3, 4 - テトラヒ
ドロナフタレン - 2 - イル) プタノイル] - L -
ビベリジン - 2 - イルカルボニル] - L - プロリ
ン

・ 1 - [4 - (1, 2, 3, 4 - テトラヒドロナ
フタレン - 2 - イルカルボニル) - DL - 1, 4
- チアザン - 3 - イルカルボニル] ピロリジン

・ 1 - [4 - (1, 2, 3, 4 - テトラヒドロナ
フタレン - 2 - イルカルボニル) - L - 1, 4 -
チアザン - 3 - イルカルボニル] ピロリジン
・ 3 - [4 - (1, 2, 3, 4 - テトラヒドロナ
フタレン - 2 - イルカルボニル) - DL - 1, 4 -
チアザン - 3 - イルカルボニル] チアゾリジン
・ 3 - [4 - (1, 2, 3, 4 - テトラヒドロナ
フタレン - 2 - イルカルボニル) - L - 1, 4 -
チアザン - 3 - イルカルボニル] チアゾリジン
・ 3 - [4 - (1, 2, 3, 4 - テトラヒドロナ
フタレン - 2 - イルカルボニル) - D - 1, 4 -
チアザン - 3 - イルカルボニル] チアゾリジン
・ 1 - [4 - (1, 2, 3, 4 - テトラヒドロナ
フタレン - 2 - イルカルボニル) - DL - 1, 4 -
チアザン - 3 - イルカルボニル] - L - プロリ
ンメチルエステル
・ 1 - [4 - (1, 2, 3, 4 - テトラヒドロナ
フタレン - 2 - イルカルボニル) - L - 1, 4 -
チアザン - 3 - イルカルボニル] - L - プロリ
ノール

フタレン - 2 - イルカルボニル) - L - 1, 4 -
チアザン - 3 - イルカルボニル] - L - チオプロ
リノール
・ 3 - [4 - (1, 2, 3, 4 - テトラヒドロナ
フタレン - 2 - イルカルボニル) - D - 1, 4 -
チアザン - 3 - イルカルボニル] - L - チオプロ
リン
・ 3 - [4 - (1, 2, 3, 4 - テトラヒドロナ
フタレン - 2 - イルカルボニル) - L - 1, 4 -
チアザン - 3 - イルカルボニル] - L - チオプロ
リナール
・ 3 - [4 - (1, 2, 3, 4 - テトラヒドロナ
フタレン - 2 - イルカルボニル) - D - 1, 4 -
チアザン - 3 - イルカルボニル] - L - チオプロ
リナール
・ 3 - [4 - [6 - (1, 2, 3, 4 - テトラヒ
ドロナフタレン - 2 - イル) ヘキサノイル] - L -
1, 4 - チアザン - 3 - イルカルボニル] - L -
チオプロリナール
・ 1 - [1 - (2 - インデニルアセチル) - L -

・ 1 - [4 - (1, 2, 3, 4 - テトラヒドロナ
フタレン - 2 - イルカルボニル) - DL - 1, 4 -
チアザン - 3 - イルカルボニル] - L - プロリ
ン
・ 1 - [4 - (1, 2, 3, 4 - テトラヒドロナ
フタレン - 2 - イルカルボニル) - L - 1, 4 -
チアザン - 3 - イルカルボニル] - L - プロリン
・ 1 - [4 - (1, 2, 3, 4 - テトラヒドロナ
フタレン - 2 - イルカルボニル) - L - 1, 4 -
チアザン - 3 - イルカルボニル] - L - プロリナ
ール
・ 1 - [4 - (1, 2, 3, 4 - テトラヒドロナ
フタレン - 2 - イルカルボニル) - D - 1, 4 -
チアザン - 3 - イルカルボニル] - L - プロリナ
ール
・ 3 - [4 - (1, 2, 3, 4 - テトラヒドロナ
フタレン - 2 - イルカルボニル) - DL - 1, 4 -
チアザン - 3 - イルカルボニル] - L - チオプ
ロリンエチルエステル
・ 3 - [4 - (1, 2, 3, 4 - テトラヒドロナ

プロリル] ピロリジン

・ 1 - [1 - (2 - インデニルアセチル) - D -
プロリル] ピロリジン
・ 3 - [1 - (2 - インデニルアセチル) - L -
プロリル] チアゾリジン
・ 3 - [1 - (2 - インデニルアセチル) - D -
プロリル] チアゾリジン
・ 1 - [1 - (2 - インデニルアセチル) - L -
プロリル] - L - プロリンメチルエステル
・ 1 - [1 - (2 - インデニルアセチル) - L -
プロリル] - L - プロリノール
・ 1 - [1 - (2 - インデニルアセチル) - L -
プロリル] - L - プロリン
・ 1 - [1 - (2 - インデニルアセチル) - L -
プロリル] - L - プロリナール
・ 3 - [1 - (2 - インデニルアセチル) - L -
プロリル] - L - チオプロリナール
・ 1 - [1 - [4 - (インデン - 2 - イル) プタ
ノイル] - L - プロリル] ピロリジン
・ 3 - [1 - [4 - (インデン - 2 - イル) プタ

ノイル] - L - プロリル) - L - チオプロリナール
 ・ 3 - [1 - (2 - インデニルカルボニル) - L -
 - プロリル] チアゾリジン
 ・ 1 - [3 - (2 - インデニルアセチル) - L -
 チオプロリル] ピロリジン
 ・ 1 - [3 - (2 - インデニルアセチル) - D -
 チオプロリル] ピロリジン
 ・ 3 - [3 - (2 - インデニルアセチル) - L -
 チオプロリル] チアゾリジン
 ・ 3 - [3 - (2 - インデニルアセチル) - D -
 チオプロリル] チアゾリジン
 ・ 1 - [3 - (2 - インデニルアセチル) - L -
 チオプロリル] - L - プロリナール
 ・ 1 - [3 - (2 - インデニルアセチル) - D -
 チオプロリル] - L - プロリナール
 ・ 3 - [3 - (2 - インデニルアセチル) - L -
 チオプロリル] - L - チオプロリンエチルエステ
 ル
 ・ 3 - [3 - (2 - インデニルアセチル) - L -

- ビベリジン - 2 - イルカルボニル] チアゾリジ
 ン
 ・ 3 - [1 - (2 - インデニルアセチル) - L -
 ビベリジン - 2 - イルカルボニル] チアゾリジン
 ・ 3 - [1 - (2 - インデニルアセチル) - D -
 ビベリジン - 2 - イルカルボニル] チアゾリジン
 ・ 3 - [1 - (2 - インデニルアセチル) - D L
 - ビベリジン - 2 - イルカルボニル] - L - チオ
 プロリナール
 ・ 3 - [1 - (2 - インデニルアセチル) - L -
 ビベリジン - 2 - イルカルボニル] - L - チオ
 プロリナール
 ・ 3 - [1 - [3 - (インデン - 2 - イル) プロ
 ピオニル] - L - ビベリジン - 2 - イルカルボニ
 ル] - L - チオプロリナール
 ・ 1 - [4 - (2 - インデニルアセチル) - D L
 - 1, 4 - チアザン - 3 - イルカルボニル] ピロ
 リジン
 ・ 1 - [4 - (2 - インデニルアセチル) - L -
 1, 4 - チアザン - 3 - イルカルボニル] ピロリ

チオプロリル] - L - チオプロリン
 ・ 3 - [3 - (2 - インデニルアセチル) - L -
 チオプロリル] - L - チオプロリナール
 ・ 3 - [3 - (2 - インデニルアセチル) - L -
 チオプロリル] - L - チオプロリノール
 ・ 3 - [3 - [4 - (インデン - 2 - イル) ブタ
 ノイル] - L - チオプロリル] チアゾリジン
 ・ 1 - [1 - (2 - インデニルアセチル) - D L
 - ビベリジン - 2 - イルカルボニル] ピロリジン
 ・ 1 - [1 - (2 - インデニルアセチル) - L -
 ビベリジン - 2 - イルカルボニル] ピロリジン
 ・ 1 - [1 - (2 - インデニルアセチル) - D -
 ビベリジン - 2 - イルカルボニル] ピロリジン
 ・ 1 - [1 - (2 - インデニルアセチル) - L -
 ビベリジン - 2 - イルカルボニル] - L - プロリ
 ナール
 ・ 1 - [1 - [5 - (インデン - 2 - イル) ペン
 タノイル] - L - ビベリジン - 2 - イルカルボニ
 ル] - L - プロリナール
 ・ 3 - [1 - (2 - インデニルアセチル) - D L

ジン
 ・ 3 - [4 - (2 - インデニルアセチル) - D L
 - 1, 4 - チアザン - 3 - イルカルボニル] チア
 ゾリジン
 ・ 3 - [4 - (2 - インデニルアセチル) - L -
 1, 4 - チアザン - 3 - イルカルボニル] チアゾ
 リジン
 ・ 1 - [4 - (2 - インデニルアセチル) - D L
 - 1, 4 - チアザン - 3 - イルカルボニル] - L
 - プロリナール
 ・ 1 - [4 - (2 - インデニルアセチル) - L -
 1, 4 - チアザン - 3 - イルカルボニル] - L -
 プロリナール
 ・ 3 - [4 - (2 - インデニルアセチル) - L -
 1, 4 - チアザン - 3 - イルカルボニル] - L -
 チオプロリナール
 ・ 3 - [4 - [4 - (インデン - 2 - イル) ブタ
 ノイル] - L - 1, 4 - チアザン - 3 - イルカル
 ボニル] - L - チオプロリナール
 ・ 3 - [4 - [5 - (インデン - 2 - イル) ペン

タノイル] - L - 1, 4 - チアザン - 3 - イルカ
ルボニル) - L - チオプロリナル

・ 3 - (4 - [6 - (インデン - 2 - イル) ヘキ
サノイル] - L - 1, 4 - チアザン - 3 - イルカ
ルボニル) - L - チオプロリナル

・ 1 - [1 - (5 - メチルインダン - 2 - イルア
セチル) - L - プロリル] ピロリジン

・ 1 - (1 - [3 - (5 - メチル - 6 - ニトロイ
ンダン - 2 - イル) プロピオニル] - L - プロリ
ル) ピロリジン

・ 1 - [1 - (5 - アミノ - 6 - メチルインデン
- 2 - イルアセチル) - L - プロリル] ピロリジ
ン

・ 1 - [1 - (6 - メトキシ - 1, 2, 3, 4 -
テトラヒドロナフタレン - 2 - イルアセチル) -
L - プロリル] ピロリジン

・ 1 - (1 - [4 - (5 - クロロ - 7 - メチル -
1, 2, 3, 4 - テトラヒドロナフタレン - 2 -
イル) ブタノイル] - L - プロリル) ピロリジン

・ 1 - [1 - (7 - メトキシ - 2, 3, 4, 5 -

ル) チアゾリジン

・ 3 - (1 - [4 - (インデン - 2 - イル) ブタ
ノイル] - DL - プロリル) チアゾリジン

・ 1 - [3 - (5 - アミノインダン - 2 - イルア
セチル) - L - チオプロリル] ピロリジン

・ 1 - [3 - (5 - ニトロインダン - 2 - イルア
セチル) - L - チオプロリル] ピロリジン

・ 1 - [3 - (5 - クロロインダン - 2 - イルア
セチル) - L - チオプロリル] ピロリジン

・ 1 - (3 - [4 - (インダン - 2 - イル) ブタ
ノイル] - L - チオプロリル) ピロリジン

・ 1 - [3 - (5 - アミノインダン - 2 - イルア
セチル) - L - チオプロリル] ピロリジン

・ 1 - [3 - (6 - メトキシ - 1, 2, 3, 4 -
テトラヒドロナフタレン - 2 - イルアセチル) -
L - チオプロリル] ピロリジン

・ 1 - [3 - (2, 3, 4, 5 - テトラヒドロ -
1 H - ベンゾシクロヘプテン - 2 - イルアセチル)
- L - チオプロリル] ピロリジン

・ 3 - [3 - (5, 6 - ジメチルインダン - 2 -

テトラヒドロ - 1 H - ベンゾシクロヘプテン - 2
- イルアセチル) - L - プロリル] ピロリジン

・ 1 - (1 - [3 - (5 - アミノインダン - 2 -
イル) プロピオニル] - D - プロリル) ピロリジ
ン

・ 3 - [1 - (5 - メトキシインダン - 2 - イル
アセチル) - L - プロリル] チアゾリジン

・ 3 - (1 - [6 - (6 - メトキシ - 7 - メチル
- 1, 2, 3, 4 - テトラヒドロナフタレン - 2
- イル) ヘキサノイル] - L - プロリル) チアゾ
リジン

・ 3 - (1 - [3 - (7 - メトキシ - 2, 3, 4,
5 - テトラヒドロ - 1 H - ベンゾシクロヘプテン
- 2 - イル) プロピオニル] - L - プロリル) チ
アゾリジン

・ 3 - [1 - (6 - メトキシ - 1, 2, 3, 4 -
テトラヒドロナフタレン - 2 - イルアセチル) -
L - プロリル] チアゾリジン

・ 3 - (1 - [3 - (5 - メチル - 6 - ニトロイ
ンダン - 2 - イル) プロピオニル] - D - プロリ

イルアセチル) - L - チオプロリル] チアゾリジ
ン

・ 3 - (3 - [5 - (5 - メチル - 6 - ニトロイ
ンダン - 2 - イル) ペンタノイル] - L - チオプ
ロリル) チアゾリジン

・ 3 - (3 - [4 - (5 - アミノインダン - 2 -
イル) ブタノイル] - L - チオプロリル) チアゾ
リジン

・ 3 - (3 - [3 - (6 - メトキシ - 7 - メチル
- 1, 2, 3, 4 - テトラヒドロナフタレン - 2
- イル) プロピオニル] - L - チオプロリル) チ
アゾリジン

・ 3 - [3 - (7 - メトキシ - 8 - メチル - 2,
3, 4, 5 - テトラヒドロ - 1 H - ベンゾシクロ
ヘプテン - 2 - イルアセチル) - L - チオプロリ
ル] チアゾリジン

・ 3 - [3 - (2, 3, 4, 5 - テトラヒドロ -
1 H - ベンゾシクロヘプテン - 2 - イルアセチル)
- D - チオプロリル] チアゾリジン

・ 1 - (1 - [5 - (6 - メトキシ - 1, 2, 3,

4-テトラヒドロナフタレン-2-イル)ペンタノイル]-D-L-ピペリジン-2-イルカルボニル)ピロリジン

・1-[1-[(6-クロロ-1, 2, 3, 4-テトラヒドロナフタレン-2-イルアセチル)-L-ピペリジン-2-イルカルボニル]ピロリジン-3-[3-(6-メトキシ-1, 2, 3, 4-テトラヒドロナフタレン-2-イルアセチル)-L-チオプロリル]チアゾリジン

・3-(1-[6-(7-アミノ-8-メチル-2, 3, 4, 5-テトラヒドロ-1H-ベンゾシクロヘプテン-2-イル)ヘキサノイル]-D-L-ピペリジン-2-イルカルボニル]チアゾリジン

・1-[1-(1, 2, 3, 4-テトラヒドロナフタレン-2-イルアセチル)-L-ピペリジン-2-イルカルボニル]ピロリジン

・3-[1-(1, 2, 3, 4-テトラヒドロナフタレン-2-イルアセチル)-L-ピペリジン-2-イルカルボニル]チアゾリジン

-テトラヒドロナフタレン-2-イルアセチル]-L-プロリル]ピロリジン

・1-[1-[(R)-(+)-1, 2, 3, 4-テトラヒドロナフタレン-2-イルアセチル]-L-プロリル]ピロリジン

・3-(1-[(S)-(-)-1, 2, 3, 4-テトラヒドロナフタレン-2-イルアセチル]-L-プロリル]チアゾリジン

・3-(1-[(R)-(+)-1, 2, 3, 4-テトラヒドロナフタレン-2-イルアセチル]-L-プロリル]チアゾリジン

・1-[3-[(S)-(-)-1, 2, 3, 4-テトラヒドロナフタレン-2-イルアセチル]-L-チオプロリル]ピロリジン

・1-[3-[(R)-(+)-1, 2, 3, 4-テトラヒドロナフタレン-2-イルアセチル]-L-チオプロリル]ピロリジン

・3-(3-[(S)-(-)-1, 2, 3, 4-テトラヒドロナフタレン-2-イルアセチル]-L-チオプロリル]チアゾリジン

・3-(1-[5-(7, 8-ジメチル-2, 3, 4, 5-テトラヒドロ-1H-ベンゾシクロヘプテン-2-イル)ペンタノイル]-D-ピペリジン-2-イルカルボニル]チアゾリジン

・1-[4-[3-(1, 2, 3, 4-テトラヒドロナフタレン-2-イル)プロピオニル]-L-1, 4-チアザン-3-イルカルボニル]ピロリジン

・1-[4-[4-(7-メトキシ-8-メチル-2, 3, 4, 5-テトラヒドロ-1H-ベンゾシクロヘプテン-2-イル)ブタノイル]-D-1, 4-チアザン-3-イルカルボニル]ピロリジン

・3-[4-[4-(5-メトキシ-6-メチルインデン-2-イル)ブタノイル]-L-1, 4-チアザン-3-イルカルボニル]チアゾリジン

・1-[1-[(S)-(-)-1, 2, 3, 4

・3-(3-[(R)-(+)-1, 2, 3, 4-テトラヒドロナフタレン-2-イルアセチル]-L-チオプロリル]チアゾリジン

・1-[3-[(S)-(-)-1, 2, 3, 4-テトラヒドロナフタレン-2-イルアセチル]-D-チオプロリル]ピロリジン

・1-[3-[(R)-(+)-1, 2, 3, 4-テトラヒドロナフタレン-2-イルアセチル]-D-チオプロリル]ピロリジン

・1-[1-[(S)-(-)-1, 2, 3, 4-テトラヒドロナフタレン-2-イルアセチル]-L-ピペリジン-2-イルカルボニル]ピロリジン

・3-(1-[(R)-(+)-1, 2, 3, 4-テトラヒドロナフタレン-2-イルアセチル]-L-ピペリジン-2-イルカルボニル]チアゾリジン

・1-[1-(2-インダニルカルボニル)-L-プロリル]-L-プロリンメチルエステル

・1-[1-(1, 2, 3, 4-テトラヒドロナ

フタレン-2-イルアセチル)-L-プロリル]
 -L-プロリンメチルエステル
 ・1-[1-(2, 3, 4, 5-テトラヒドロ-1H-ベンゾシクロヘプテン-2-イルアセチル)-L-プロリル]-L-プロリンメチルエステル
 ・3-(1-[5-(5-クロロインダン-2-イル)ペンタノイル]-L-プロリル)-L-チオプロリンエチルエステル
 ・1-[3-(5-メトキシインデン-2-イルアセチル)-L-チオプロリル]-L-プロリンメチルエステル
 ・3-(1-[6-(6-メトキシ-7-メチル-1, 2, 3, 4-テトラヒドロナフタレン-2-イル)ヘキサノイル]-L-プロリル)-L-チオプロリンエチルエステル
 ・3-[3-(2-インダニルアセチル)-L-チオプロリル]-L-チオプロリンエチルエステル
 ・3-(1-[4-(5-アミノ-6-メチルインデン-2-イル)ブタノイル]-L-プロリル)

イル)ペンタノイル]-L-ピペリジン-2-イルカルボニル)-L-プロリンメチルエステル
 ・1-(1-[3-(5-メトキシ-6-メチルインダン-2-イル)プロピオニル]-L-ピペリジン-2-イルカルボニル)-L-プロリンエチルエステル
 ・3-(1-[6-(インデン-2-イル)ヘキサノイル]-L-ピペリジン-2-イルカルボニル)-L-チオプロリンエチルエステル
 ・1-(4-[6-(5-メトキシインダン-2-イル)ヘキサノイル]-DL-1, 4-チアザン-3-イルカルボニル)-L-プロリンメチルエステル
 ・1-[4-(7-メトキシ-2, 3, 4, 5-テトラヒドロ-1H-ベンゾシクロヘプテン-2-イルアセチル)-L-1, 4-チアザン-3-イルカルボニル]-L-プロリンメチルエステル
 ・1-(4-[4-(インダン-2-イル)ブタノイル]-DL-1, 4-チアザン-3-イルカルボニル)-L-プロリン

-L-チオプロリンエチルエステル
 ・3-(3-[5-(7-アミノ-8-メチル-2, 3, 4, 5-テトラヒドロ-1H-ベンゾシクロヘプテン-2-イル)ペンタノイル]-L-チオプロリル)-L-チオプロリンエチルエステル
 ・1-(3-[6-(6, 7-ジメチル-1, 2, 3, 4-テトラヒドロナフタレン-2-イル)ヘキサノイル]-D-チオプロリル)-L-プロリンメチルエステル
 ・1-(1-[5-(5-アミノインデン-2-イル)ペンタノイル]-DL-ピペリジン-2-イルカルボニル)-L-プロリンメチルエステル
 ・3-(1-[4-(7-クロロ-8-メチル-2, 3, 4, 5-テトラヒドロ-1H-ベンゾシクロヘプテン-2-イル)ブタノイル]-DL-ピペリジン-2-イルカルボニル)-L-チオプロリンエチルエステル
 ・1-(1-[5-(6-ニトロ-7-メチル-1, 2, 3, 4-テトラヒドロナフタレン-2-

1-[4-[5-(7, 8-ジメチル-2, 3, 4, 5-テトラヒドロ-1H-ベンゾシクロヘプテン-2-イル)ペンタノイル]-DL-1, 4-チアザン-3-イルカルボニル]-L-プロリン
 ・1-[1-(1, 2, 3, 4-テトラヒドロナフタレン-2-イルアセチル)-L-プロリル]-L-プロリノール
 ・1-[1-(2, 3, 4, 5-テトラヒドロ-1H-ベンゾシクロヘプテン-2-イルアセチル)-L-プロリル]-L-プロリノール
 ・3-(1-[3-(5-ニトロインダン-2-イル)プロピオニル]-L-プロリル)-L-チオプロリノール
 ・3-(1-[6-(5-アミノ-6-メチルインデン-2-イル)ヘキサノイル]-L-プロリル)-L-チオプロリノール
 ・3-[1-(5-クロロ-7-メチル-1, 2, 3, 4-テトラヒドロナフタレン-2-イルカルボニル)-L-プロリル]-L-チオプロリノール

ル

・ 1 - [3 - (2 - イングニルアセチル) - L - チオプロリル] - L - プロリノール

・ 1 - [3 - (1, 2, 3, 4 - テトラヒドロナフタレン - 2 - イルアセチル) - L - チオプロリル] - L - プロリノール

・ 1 - (3 - [5 - (5 - メトキシインダン - 2 - イル) ペンタノイル] - D - チオプロリル) - L - プロリノール

・ 3 - [3 - (7 - クロロ - 8 - メチル - 2, 3, 4, 5 - テトラヒドロ - 1 H - ベンゾシクロヘプテン - 2 - イルカルボニル) - L - チオプロリル] - L - チオプロリノール

・ 3 - (1 - [3 - (5 - ニトロインダン - 2 - イル) プロピオニル] - D L - ピペリジン - 2 - イルカルボニル) - L - チオプロリノール

・ 3 - (1 - [6 - (6 - メチル - 7 - ニトロ - 1, 2, 3, 4 - テトラヒドロナフタレン - 2 - イル) ヘキサノイル] - L - ピペリジン - 2 - イルカルボニル) - L - チオプロリノール

- L - プロリル] - L - プロリナール

・ 1 - (3 - [5 - (4 - アミノインダン - 2 - イル) ペンタノイル] - L - チオプロリル) - L - プロリナール

・ 1 - [3 - (2, 3, 4, 5 - テトラヒドロ - 1 H - ベンゾシクロヘプテン - 2 - イルカルボニル) - L - チオプロリル] - L - プロリナール

・ 3 - (3 - [3 - (6 - ニトロ - 1, 2, 3, 4 - テトラヒドロナフタレン - 2 - イル) プロピオニル] - L - チオプロリル) - L - チオプロリナール

・ 3 - (3 - [4 - (6 - ニトロ - 2, 3, 4, 5 - テトラヒドロ - 1 H - ベンゾシクロヘプテン - 2 - イル) ブタノイル] - L - チオプロリル) - L - チオプロリナール

・ 1 - (1 - [6 - (5 - メトキシ - 6 - メチルインダン - 2 - イル) ヘキサノイル] - D L - ピペリジン - 2 - イルカルボニル) - L - プロリナール

・ 1 - [1 - [4 - (7, 8 - ジメチル - 2, 3,

・ 1 - (4 - [5 - (7, 8 - ジメチル - 2, 3, 4, 5 - テトラヒドロ - 1 H - ベンゾシクロヘプテン - 2 - イル) ペンタノイル] - D L - 1, 4 - チアザン - 3 - イルカルボニル) - L - プロリノール

・ 3 - (4 - [5 - (5, 6 - ジメチルインダン - 2 - イル) ペンタノイル] - L - 1, 4 - チアザン - 3 - イルカルボニル) - L - チオプロリノール

・ 1 - [1 - (5, 6 - ジメチルインダン - 2 - イルアセチル) - L - プロリル] - L - プロリナール

・ 1 - [1 - (4 - メチル - 5 - ニトロインダン - 2 - イルアセチル) - L - プロリル] - L - プロリナール

・ 1 - [1 - (1, 2, 3, 4 - テトラヒドロナフタレン - 2 - イルアセチル) - L - プロリル] - L - プロリナール

・ 1 - [1 - (2, 3, 4, 5 - テトラヒドロ - 1 H - ベンゾシクロヘプテン - 2 - イルアセチル)

4, 5 - テトラヒドロ - 1 H - ベンゾシクロヘプテン - 2 - イル) ブタノイル] - D L - ピペリジン - 2 - イルカルボニル) - L - プロリナール

・ 1 - (1 - [4 - (7 - メトキシ - 8 - メチル - 2, 3, 4, 5 - テトラヒドロ - 1 H - ベンゾシクロヘプテン - 2 - イル) ブタノイル] - D - ピペリジン - 2 - イルカルボニル) - L - プロリナール

・ 3 - [4 - (7 - アミノ - 6 - メチル - 1, 2, 3, 4 - テトラヒドロナフタレン - 2 - イルアセチル) - D - 1, 4 - チアザン - 3 - イルカルボニル] - L - チオプロリナール

かくして得られた本発明化合物 (I) は後記に示す如く優れたプロリルエンドペプチダーゼ阻害作用、抗低濃濃作用及び抗健忘作用を併せ持ち、かつ安全性も高いので、脳循環・器代謝・記憶改善剤として有用である。

本発明化合物 (I) は、製剤上許容される補助剤を配合して、経口投与あるいは非経口投与用製剤とすることができる。経口投与用の製剤として

は、上記化合物を適当な添加剤、たとえば乳糖、マンニト、トウモロコシデンプン、結晶セルロース等の賦形剤、セルロース誘導体、アラビアゴム、ゼラチン等の結合剤、カルボキシメチルセルロースカルシウム等の崩壊剤、タルク、ステアリン酸マグネシウム等の滑沢剤を適当に組み合わせることにより錠剤、散剤、顆粒剤、カプセル剤とすることができる。また、これらの固型剤をヒドロキシプロピルメチルセルロースフタレート、ヒドロキシプロピルメチルセルロースアセテートサクシナート、セルロースアセテートフタレート、メタアクリレートコーポリマーなどの被覆用基剤を用いて腸溶性剤とすることができる。非経口投与用の製剤としては、例えば水、エタノール、グリセリン、慣用な界面活性剤等を組み合わせることにより注射用液剤、また、外用用基剤を用いて塗剤とすることができる。

投与量は年齢、体重、症状、治療効果、投与方法、投与期間により異なるが、通常、経口投与の場合には1~2000mg/日、好ましくは10

~2000mg/日の投与経路で1日1~3回の経路で投与する。

【作用】

<腸由来プロリルエンドペプチダーゼ阻害活性>

腸由来のプロリルエンドペプチダーゼはYoshimotoらの方法(J. Biochem., 94, 325 (1983))に準じ、イヌ腸より調製した。

本測定には以下に記載の緩衝液を用いた。

緩衝液A: 20mMトリス塩酸緩衝液(pH7.0)

緩衝液B: 0.1%ゼラチン, 1mM EDTA, 1mMメルカプトエタノールを含む

緩衝液A

プロリルエンドペプチダーゼが0.4単位/mlになるように緩衝液Bに希釈溶解し、この溶液50μlを緩衝液A 940μlに加え、37℃にて10分間放置した(以下、酵素溶液とする)。また、緩衝液B 50μlと緩衝液A 940μlの混合液を矯正溶液とする。

酵素溶液に被験化合物のジメチルスルホキシド溶液10μlを加え攪拌混合した後、37℃にて10分間放置した。一方、酵素溶液にジメチルスルホキシド10μlを加え同様に操作したものを対照とした。矯正溶液には同様の操作を行った。

10%ジオキサンに2.5mMとなるように溶解したカルゴベンゾキシグリシルプロリルパラニトロアニリド100μlを各酵素溶液及び矯正溶液に加え37℃にて10分間反応を行った。

反応停止液(10%トリトンX-100を含む50%酢酸)を100μl加えた後、分光光度計により410nmにおける吸光度を測定した。

矯正溶液の測定値を盲検値として、各々の被験化合物と対照の測定値から差し引いた値を真の酵素活性とした。

各被験化合物のプロリルエンドペプチダーゼ阻害強度(IC₅₀値)は、対照の酵素活性を50%阻害する濃度(M)として求めた。結果を以下の表1に示した。

表1

被験化合物	阻害強度 IC ₅₀ (M)
実施例 1の化合物	6.5×10^{-6}
実施例 3の化合物	7.9×10^{-6}
実施例 4の化合物	1.4×10^{-6}
実施例 5の化合物	2.2×10^{-6}
実施例 10の化合物	4.9×10^{-6}
実施例 14の化合物	1.8×10^{-6}
実施例 18の化合物	4.3×10^{-6}
実施例 22の化合物	6.2×10^{-6}
実施例 42の化合物	1.3×10^{-6}
SUAM 1221a)	7.6×10^{-6}
アニラセタム	$> 10^{-5}$

a) 特開昭62-201877号公報記載の化合物

<抗低血糖作用>

4~5週齢のICR系統性マウス(チャールス・リバー社)1群10匹を、24時間絶食後に用

いた。容器中の空気を置換できるように上下2つのコックを有する透明な合成樹脂製円筒容器（直径19cm、高さ30cm）にマウスを入れ、上部コックより4% O₂ + 96% N₂混合ガスを10 l/分の流速にて流入させた。混合ガスの流入開始より、それぞれのマウスが呼吸停止に至るまでの時間を測定し、生存時間とした。

被験化合物を溶解に懸濁し、混合ガス流入開始30分前に腹腔内投与した。また、溶解のみを腹腔内投与したマウスをコントロールとした。

抗低酸素作用は、下式より算出し、結果を表2に示した。

$$= \frac{\text{被験化合物投与群の生存時間}}{\text{コントロール群の生存時間}} \times 100$$

（以下空白）

表2

被験化合物	投与量 (mg/kg)	抗低酸素作用 (%)
コントロール	-	100
実施例1の化合物	100	131
実施例2の化合物	100	127
実施例4の化合物	100	141
実施例11の化合物	50	141
実施例17の化合物	100	137
実施例19の化合物	100	155
実施例24の化合物	100	235
実施例26の化合物	100	291
実施例42の化合物	100	168
アニラセタム	100	115
アニラセタム	300	159
ホバンテン酸カルシウム	250	135
イデベノン	100	140

表1及び2から明らかなように、本発明化合物

は、イヌ脳由来のプロリルエンドペプチダーゼ阻害活性及び抗低酸素作用において、アニラセタム、ホバンテン酸カルシウム、イデベノンなどの公知化合物及び特開昭62-201877号公報記載の化合物SUAM 1221より優れていた。

<抗健忘作用>

本発明の化合物について、電撃強化学習（ECS）による長期記憶固定阻害を防止する効果を検討した。160～180gのCD系雄性ラット（チャールス・リバー社）に本発明化合物あるいは溶解を経口投与した1時間後に、受動的回避学習の獲得試験を行った。ラットが暗室に入った際にフットショックが与えられた。フットショックを与えた直後に、ECSによる健忘施設、又は偽健忘施設を行った。獲得試験の24時間後に保持試験を行い、暗室入直滞時を測定した。結果を表3に示した。

（以下空白）

表3

被験化合物 (P.O.)	健忘施設	暗室入直滞時 (秒)
溶 媒	偽施設	133.0
溶 媒	ECS	0.8
実施例1の化合物 (30mg/kg)	ECS	77.0

<毒性試験>

・腹腔内投与

4～5週齢のICR系マウス（チャールス・リバー社）を1群10匹として用いた。実施例1～42の化合物を5%アラビアゴムに懸濁した後、それぞれ300mg/kgの用量にて腹腔内投与し、7日間にわたり観察を行った。その結果いずれにおいても死亡例は認められなかった。

・経口投与

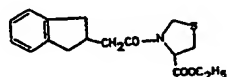
6週齢の雄性フィッシャー344ラットを1群5匹として用いた。実施例1～4の化合物を10%アラビアゴムに懸濁した後、それぞれ100, 200, 400, 800mg/kgの用量にて1

4日間連続経口投与した。その結果、本発明化合物の毒性に起因した死亡例は認められなかった。

以下、実施例及び参考例により本発明をさらに具体的に説明するが、本発明はこれらにより限定されるものではない。参考例は製造中間体であるN-置換環状アミノ酸誘導体(II)の製造例である。

参考例1

3-(2-インダニルアセチル)-L-チオプロリンエチルエステル



2-インダニル酸 1.4 g 及び WSC·HCl 1.9 g を氷浴下で塩化メチレン 15 ml に加え、室温で 5 分間攪拌した。次いで、塩化メチレン 10 ml に溶解した L-チオプロリンエチルエステル 1.3 g を室温で加え、更に 5 時間攪拌し、この

0 ml を加え、酢酸エチルで洗浄した。水層を希塩酸で酸性とした後、酢酸エチルで抽出し、さらに有機層を水で洗浄した。有機層を無水硫酸マグネシウムで乾燥した後、減圧下で溶媒を留去し、得られた残渣を酢酸エチル-n-ヘキサンの混合溶媒から再結晶して、無色結晶の 3-(2-インダニルアセチル)-L-チオプロリンを 0.76 g (57%) 得た。

mp 152-154℃

IR (KBr) cm^{-1} : 2900, 1720, 1600, 1430, 1220, 730

NMR (CDCl₃) δ : 2.07~3.23 (8 H, m), 4.00~5.17 (4 H, m), 7.10 (4 H, s)

参考例3

L-チオプロリンエチルエステルの代わりに L-プロリンメチルエステルを用いた以外は参考例1と同様に操作して、1-(2-インダニルアセチル)-L-プロリンメチルエステルを無色結晶として得た。収率 76%

反応液を水、希塩酸、飽和炭酸水素ナトリウムの順で洗浄した。有機層を無水硫酸マグネシウムで乾燥した後、減圧下で溶媒を留去し、得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィーで精製して無色油状物の 3-(2-インダニルアセチル)-L-チオプロリンエチルエステルを 1.45 g (57%) 得た。

IR (neat) cm^{-1} : 2940, 1735, 1650, 1400

NMR (CDCl₃) δ : 1.23 (3 H, t, $J=6\text{ Hz}$), 2.00~3.40 (9 H, m), 4.10 (2 H, q, $J=6\text{ Hz}$), 4.37 (2 H, br s), 4.97 (1 H, t, $J=4\text{ Hz}$), 6.93 (4 H, s)

参考例2

参考例1で得た 3-(2-インダニルアセチル)-L-チオプロリンエチルエステル 1.45 g をエタノール 17 ml に溶解した後、室温で1規定の水酸化ナトリウム 28 ml を加え、1時間攪拌した。反応後、エタノールを減圧下で留去し、水 2

mp 71-73℃

IR (KBr) cm^{-1} : 2850~3070, 1745, 1645, 1430, 1195, 1170, 745

NMR (CDCl₃) δ : 1.65~3.75 (13 H, m), 3.67 (3 H, s), 4.14~4.67 (1 H, m), 7.07 (4 H, s)

参考例4

参考例3で得た 1-(2-インダニルアセチル)-L-プロリンメチルエステルを参考例2と同様に加水分解して、1-(2-インダニルアセチル)-L-プロリンを無色結晶として得た。収率 89%

mp 97-99℃

IR (KBr) cm^{-1} : 2500~3460, 1730, 1600, 1440, 1315, 1180, 740

NMR (CDCl₃) δ : 1.51~3.81 (13 H, m), 4.19~4.67 (1 H, m), 7.04 (4 H, s), 9.92 (1 H, s)

参考例5

L-チオプロリンエチルエステルの代わりにD
L-1, 4-チアザン-3-イルカルボン酸メチ
ルエステルを用いた以外は参考例1と同様に操作
して、4-(2-インダニルアセチル)-DL-
1, 4-チアザン-3-イルカルボン酸メチルエ
ステルを無色結晶として得た。収率49%

mp 77~79℃

IR (KBr) cm^{-1} : 2940, 1741,
1653, 1417, 1337, 1229, 11
94, 1012

NMR (CDCl₃) δ : 2.30~2.76 (7
H, m), 2.76~3.02 (2H, m), 3.0
2~3.25 (2H, m), 3.45~3.60 (1
H, m), 3.76 (3H, s), 3.93~4.0
7 (1H, m), 5.67~5.83 (1H, m),
7.00~7.27 (4H, m)

参考例6

参考例5で得た4-(2-インダニルアセチル)-
DL-1, 4-チアザン-3-イルカルボン酸

mp 82~84℃

IR (KBr) cm^{-1} : 2925, 1735,
1645, 1410, 1365, 1285, 12
25, 1185, 1025

NMR (CDCl₃) δ : 1.30 (3H, t,
J=7Hz), 2.33~3.25 (11H, m),
3.50~3.66 (1H, m), 3.95~4.0
8 (1H, m), 4.25 (2H, q, J=7Hz),
5.72~5.80 (1H, m), 7.06~7.
24 (4H, m)

参考例8

L-チオプロリンエチルエステルの代わりにD
L-ピペリジン-2-イルカルボン酸エチルエ
ステルを用いた以外は参考例1と同様に操作して、
1-(2-インダニルアセチル)-DL-ピペリ
ジン-2-イルカルボン酸エチルエステルを無色
油状物として得た。収率51%

IR (neat) cm^{-1} : 2950, 1730,
1640, 1420, 740

NMR (CDCl₃) δ : 1.27 (3H, t,

メチルエステルを参考例2と同様に加水分解して、
4-(2-インダニルアセチル)-DL-1, 4-
チアザン-3-イルカルボン酸を無色結晶とし
て得た。収率91%

mp 65~68℃

IR (KBr) cm^{-1} : 2910, 1725,
1600, 1420, 1310, 1285, 11
80

NMR (CDCl₃) δ : 2.30~3.24 (1
H, m), 3.46~3.66 (1H, m), 3.
89~4.06 (1H, m), 4.93~5.46
(1H, m), 5.69~5.83 (1H, m),
7.00~7.23 (4H, m)

参考例7

L-チオプロリンエチルエステルの代わりにD
L-1, 4-チアザン-3-イルカルボン酸エチ
ルエステルを用いた以外は参考例1と同様に操作
して、4-(2-インダニルアセチル)-DL-
1, 4-チアザン-3-イルカルボン酸エチルエ
ステルを無色結晶として得た。収率64%

J=7Hz), 1.33~1.72 (5H, m),
2.24~3.28 (9H, m), 3.71~3.7
6 (1H, m), 4.18 (2H, q, J=7Hz
) , 5.39~5.41 (1H, m), 7.09~7.
20 (4H, m)

参考例9

参考例8で得た1-(2-インダニルアセチル)-
DL-ピペリジン-2-イルカルボン酸エチル
エステルを参考例2と同様に加水分解して、1-
(2-インダニルアセチル)-DL-ピペリジン
-2-イルカルボン酸を無色結晶として得た。収
率60%

mp 147~148℃

IR (KBr) cm^{-1} : 2950, 1740,
1590, 750

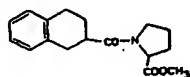
NMR (CDCl₃) δ : 1.37~1.74 (5
H, m), 2.28~3.27 (9H, m), 3.7
2~3.77 (1H, m), 5.43~5.45 (1
H, m), 7.09~7.19 (4H, m)

参考例10

L-ピペリジン-2-イルカルボン酸 1.29 g
を1規定の水酸化ナトリウム 20 ml に溶解し、
さらに 10 ml の水を加え氷冷した。攪拌下、こ
の反応液に 2-インダニルアセチルクロライド 1
.94 g のベンゼン溶液 10 ml を滴下した。その
後、さらに 1 規定の水酸化ナトリウム 10 ml を
加え室温で、一昼夜攪拌した。反応液をエーテル
で 2 回洗浄後、氷冷下で水層を濃塩酸で酸性とし
た後、酢酸エチルで抽出し、さらに有機層を飽和
食塩水で洗浄した。有機層を無水硫酸ナトリウム
で乾燥した後、減圧下で溶媒を留去し、得られた
残渣を酢酸エチルから再結晶して 1-(2-イン
ダニルアセチル)-L-ピペリジン-2-イルカル
ボン酸を無色結晶として 1.8 g (62%) 得た。
mp 152-153℃

IR (KBr) cm^{-1} : 2950, 1740,
1590, 750

NMR (CDCl_3) δ : 1.39~1.71 (5
H, m), 2.28~3.27 (9H, m), 3.7
3~3.77 (1H, m), 5.41~5.42 (1



2-インダニル酢酸の代わりに 1, 2, 3, 4
-テトラヒドロナフタレン-2-イルカルボン酸
を用い、L-チオプロリンエチルエステルの代わ
りに L-プロリンメチルエステルを用いた以外は
参考例 1 と同様に操作して、1-(1, 2, 3,
4-テトラヒドロナフタレン-2-イルカルボニ
ル)-L-プロリンメチルエステルを無色油状物
として得た。収率 63%

IR (neat) cm^{-1} : 2840~3050,
1740, 1640, 1430, 1195, 11
70, 745

NMR (CDCl_3) δ : 1.54~2.32 (6
H, m), 2.53~3.60 (7H, m), 3.6
5 (3H, s), 4.27~4.80 (1H, m),
6.94 (4H, s)

H, m), 7.10~7.20 (4H, m)

参考例 11

L-ピペリジン-2-イルカルボン酸の代わり
に D-ピペリジン-2-イルカルボン酸を用いた
以外は参考例 10 と同様に操作して、1-(2-
インダニルアセチル)-D-ピペリジン-2-イ
ルカルボン酸を無色結晶として得た。収率 71%
mp 152-153℃

IR (KBr) cm^{-1} : 2950, 1740,
1590, 750

NMR (CDCl_3) δ : 1.41~1.71 (5
H, m), 2.27~3.27 (9H, m), 3.7
3~3.77 (1H, m), 5.39~5.41 (1
H, m), 7.10~7.20 (4H, m)

参考例 12

1-(1, 2, 3, 4-テトラヒドロナフタレ
ン-2-イルカルボニル)-L-プロリンメチル
エステル

(以下空白)

参考例 13

参考例 12 で得た 1-(1, 2, 3, 4-テ
トラヒドロナフタレン-2-イルカルボニル)-L
-プロリンメチルエステルを参考例 2 と同様に加
水分解して、1-(1, 2, 3, 4-テトラヒド
ロナフタレン-2-イルカルボニル)-L-プロ
リンを無色アモルファスとして得た。収率 86%

IR (neat) cm^{-1} : 2570~3420,
1735, 1600, 1450, 740

NMR (CDCl_3) δ : 1.61~2.40 (6
H, m), 2.55~3.09 (5H, m), 3.4
3~3.85 (2H, m), 4.43~4.77 (1
H, m), 7.08 (4H, s), 10.49 (1
H, s)

参考例 14

1, 2, 3, 4-テトラヒドロナフタレン-2
-イル酢酸 3.4 g を塩化メチレン 50 ml に溶解
し、室温攪拌下、WSC \cdot HCl 4.1 g を加えた。
次いで、L-プロリンメチルエステル塩酸塩 3.6
g を加え溶解後、トリエチルアミン 2.2 g を加え、

室温で17時間攪拌した。反応液を水、希硫酸、飽和炭酸水素ナトリウムの順で洗浄し、有機層を無水硫酸マグネシウムで乾燥した後、減圧下で溶媒を留去して1-(1, 2, 3, 4-テトラヒドロナフタレン-2-イルアセチル)-L-プロリンメチルエステルを無色油状物として3.6g得た。

この油状物3.6gをエタノール40mlに溶解した後、1規定の水酸化ナトリウム70mlを加え、室温で30分間攪拌した。反応後エタノールを減圧下で留去した後、酢酸エチルで洗浄した。水層を希硫酸で酸性とした後、酢酸エチルで抽出し、さらに有機層を水で洗浄した。有機層を無水硫酸ナトリウムで乾燥した後、減圧下で溶媒を留去した。得られた油状物をシリカゲルカラムクロマトグラフィーで精製して、無色結晶の1-(1, 2, 3, 4-テトラヒドロナフタレン-2-イルアセチル)-L-プロリンを1.7g (32%)得た。

mp 112~134℃

IR (KBr) cm^{-1} : 2450~3200,

を無色結晶として得た。収率31%

mp 113~115℃

IR (KBr) cm^{-1} : 2890~3080, 1745, 1645, 1430, 1195, 1170, 750, 715.

NMR (CDCl₃) δ : 1.90~2.22 (4H, m), 3.45 (2H, s), 3.56 (2H, s), 3.73 (3H, s), 3.42~3.76 (2H, m), 4.48~4.53 (1H, m), 6.70 (1H, s), 7.09~7.40 (4H, m)

参考例18

参考例15で得た1-(2-インデニルアセチル)-L-プロリンメチルエステルを参考例2と同様に加水分解して、1-(2-インデニルアセチル)-L-プロリンを無色結晶として得た。収率79%

mp 185~186℃

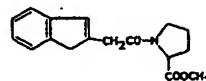
IR (KBr) cm^{-1} : 2400~3080, 1710, 1610, 1590, 1460, 1255, 760, 750, 715

1745, 1710, 1605, 1450, 760, 750

NMR (CDCl₃) δ : 1.40~1.55 (1H, m), 1.97~2.96 (12H, m), 3.47~3.66 (2H, m), 4.58 (1H, d, $J=8\text{Hz}$), 7.06 (4H, s), 7.87 (1H, brs)

参考例15

1-(2-インデニルアセチル)-L-プロリンメチルエステル

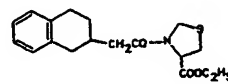


2-インデニル酢酸の代わりに2-インデニル酢酸を用い、L-チオプロリンエチルエステルの代わりにL-プロリンメチルエステルを用いた以外は参考例1と同様に操作して、1-(2-インデニルアセチル)-L-プロリンメチルエステル

NMR (CDCl₃) δ : 1.93~2.21 (4H, m), 3.45 (2H, s), 3.58 (2H, s), 3.43~3.71 (2H, m), 4.45~4.53 (1H, m), 4.60~5.80 (1H, br), 6.71 (1H, s), 7.09~7.39 (4H, m)

参考例17

3-(1, 2, 3, 4-テトラヒドロナフタレン-2-イルアセチル)-L-チオプロリンエチルエステル



1, 2, 3, 4-テトラヒドロナフタレン-2-イル酢酸2.85g及びWSC・HCl 3.45gを氷浴下で塩化メチレン45mlに加え、室温で5分間攪拌した。次いで、L-チオプロリンエチルエステル2.4gの塩化メチレン溶液7mlを

室温で加え、更に18時間同温で攪拌し、この反応液を水、希塩酸、飽和炭酸水素ナトリウムの順で洗浄した。有機層を無水硫酸マグネシウムで乾燥した後、減圧下で溶媒を留去し、得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィーで精製して無色油状物の3-(1, 2, 3, 4-テトラヒドロナフタレン-2-イルアセチル)-L-チオプロリンエチルエステルを3.4g (68%) 得た。

IR (neat) cm^{-1} : 2925, 1745, 1645, 1400, 740

NMR (CDCl_3) δ : 1.19~3.20 (14H, m), 4.11~5.20 (5H, m), 6.94~7.22 (4H, m)

参考例18

参考例17で得られた3-(1, 2, 3, 4-テトラヒドロナフタレン-2-イルアセチル)-L-チオプロリンエチルエステル2.0gをエタノール23mlに溶解した後、室温で1規定の水酸化ナトリウム37mlを加え、3時間同温で攪拌した。反応後、エタノールを減圧下で留去し、水

100mlを加え、ベンゼンで洗浄した。水層を希塩酸で酸性とした後、酢酸エチルで抽出し、更に有機層を飽和食塩水で洗浄した。有機層を無水硫酸マグネシウムで乾燥した後、減圧下で溶媒を留去し、得られた残渣をイソプロピルエーテルで処理して無色結晶の3-(1, 2, 3, 4-テトラヒドロナフタレン-2-イルアセチル)-L-チオプロリンを1.5g (82%) 得た。

mp 120~125℃

IR (KBr) cm^{-1} : 2925, 1725, 1580, 1450, 730

NMR (CDCl_3) δ : 1.36~1.60 (1H, m), 1.86~2.10 (1H, m), 2.16~3.46 (9H, m), 4.40~5.17 (3H, m), 6.82~7.34 (4H, m), 8.74~9.15 (1H, br)

参考例19

2-インダニルアセチルクロライドの代わりに2-インデニルアセチルクロライドを用い、L-ビベリジン-2-イルカルボン酸の代わりにL-

チオプロリンを用いた以外は参考例10と同様に操作して、3-(2-インデニルアセチル)-L-チオプロリンを無色結晶として得た。

収率44%

mp 137.0~137.5℃

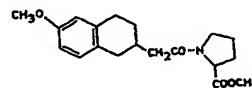
IR (KBr) cm^{-1} : 1655, 1635, 1445, 1400, 920

NMR (CDCl_3) δ : 1.86~2.04 (4H, m), 3.12~3.89 (10H, m), 4.72 (2H, s), 5.05 (1H, t, $J=7\text{ Hz}$), 6.72 (1H, s), 7.13~7.41 (4H, m)

参考例20

1-(6-メトキシ-1, 2, 3, 4-テトラヒドロナフタレン-2-イルアセチル)-L-プロリンメチルエステル

(以下空白)



2-インダニルアセチルクロライドの代わりに6-メトキシ-1, 2, 3, 4-テトラヒドロナフタレン-2-イルアセチルクロライドを用い、L-チオプロリンエチルエステルの代わりにL-プロリンメチルエステルを用いた以外は参考例1と同様に操作して、1-(6-メトキシ-1, 2, 3, 4-テトラヒドロナフタレン-2-イルアセチル)-L-プロリンメチルエステルを油状物として得た。収率79%

IR (neat) cm^{-1} : 2825~3000, 1735, 1630, 1165, 1030

NMR (CDCl_3) δ : 1.30~2.06 (13H, m), 3.41~3.81 (8H, m), 4.33~4.60 (1H, m), 6.60~6.71 (2H, m), 6.89~7.00 (1H, m)

参考例21

参考例20で得た1-(6-メトキシ-1, 2, 3, 4-テトラヒドロナフタレン-2-イルアセチル)-L-チオプロリンメチルエステルを参考例2と同様に加水分解して、1-(6-メトキシ-1, 2, 3, 4-テトラヒドロナフタレン-2-イルアセチル)-L-チオプロリンを無色結晶として得た。収率89%

mp 144~149℃

IR (KBr) cm^{-1} : 2825~3000, 1700, 1685, 1230

NMR (CDCl_3) δ : 1.22~2.96 (13H, m), 3.37~3.89 (5H, m), 4.33~4.70 (1H, m), 6.56~6.74 (2H, m), 6.89~7.03 (1H, m)

参考例22

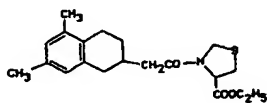
2-インダニル酢酸の代わりに6-メトキシ-1, 2, 3, 4-テトラヒドロナフタレン-2-イル酢酸を用いた以外は参考例1と同様に操作して、3-(6-メトキシ-1, 2, 3, 4-テトラヒドロナフタレン-2-イルアセチル)-L-

0, 720

NMR (CDCl_3) δ : 1.40~3.40 (11H, m), 3.78 (3H, s), 4.50~5.15 (3H, m), 6.61~6.68 (2H, m), 6.94~6.98 (1H, m)

参考例24

3-(5, 7-ジメチル-1, 2, 3, 4-テトラヒドロナフタレン-2-イルアセチル)-L-チオプロリンエチルエステル



2-インダニル酢酸の代わりに5, 7-ジメチル-1, 2, 3, 4-テトラヒドロナフタレン-2-イル酢酸を用いた以外は参考例1と同様に操作して、3-(5, 7-ジメチル-1, 2, 3, 4-テトラヒドロナフタレン-2-イルアセチル)-L-チオプロリンエチルエステルを無色油状物

として得た。収率80%

IR (neat) cm^{-1} : 2910, 1740, 1650, 1500, 1400, 750

NMR (CDCl_3) δ : 1.25~1.65 (4H, m), 1.98~3.38 (10H, m), 3.77 (3H, s), 4.18~5.17 (5H, m), 6.61~6.69 (2H, m), 6.93~6.99 (1H, m)

参考例23

参考例22で得た3-(6-メトキシ-1, 2, 3, 4-テトラヒドロナフタレン-2-イルアセチル)-L-チオプロリンエチルエステルを参考例2と同様に加水分解して、3-(6-メトキシ-1, 2, 3, 4-テトラヒドロナフタレン-2-イルアセチル)-L-チオプロリンを無色結晶として得た。収率83%

mp 170~180℃

IR (KBr) cm^{-1} : 2925, 2550, 1710, 1600, 1450, 1430, 80

として得た。収率51%

IR (neat) cm^{-1} : 2900, 1735, 1650, 1400

NMR (CDCl_3) δ : 1.25~1.36 (3H, m), 1.43~1.61 (1H, m), 1.96~3.00 (14H, m), 3.18~3.39 (2H, m), 4.18~4.29 (2H, m), 4.50~5.19 (3H, m), 6.75 (1H, s), 6.85 (1H, s)

参考例25

参考例24で得た3-(5, 7-ジメチル-1, 2, 3, 4-テトラヒドロナフタレン-2-イルアセチル)-L-チオプロリンエチルエステルを参考例2と同様に加水分解して、3-(5, 7-ジメチル-1, 2, 3, 4-テトラヒドロナフタレン-2-イルアセチル)-L-チオプロリンを無色アモルファスとして得た。収率75%

IR (neat) cm^{-1} : 2900, 1730, 1610, 1420

NMR (CDCl_3) δ : 1.39~1.61 (1

H, m), 1.96~2.96 (14H, m), 3.18~3.39 (2H, m), 4.50~4.64 (2H, m), 4.79~5.14 (1H, m), 6.45 (1H, br s), 6.73 (1H, s), 6.82 (1H, s)

参考例 26

L-ビベリジン-2-イルカルボン酸の代わりにD-チオプロリンを用いた以外は参考例10と同様に操作して、3-(2-インダニルアセチル)-D-チオプロリンを無色結晶として得た。収率52%

mp 111~113℃

IR (KBr) cm^{-1} : 2800, 2550, 1720, 1600, 1460, 745

NMR (CDCl₃) δ : 2.45~3.39 (9H, m), 4.49~5.14 (3H, m), 7.09~7.24 (4H, m), 9.68 (1H, s)

参考例 27

2-インダニル酸の代わりに(S)-(-)-1, 2, 3, 4-テトラヒドロナフタレン-2

アセチル]-L-プロリンメチルエステルを参考例2と同様に加水分解して、1-[(S)-(-)-1, 2, 3, 4-テトラヒドロナフタレン-2-イルアセチル]-L-プロリンを無色結晶として得た。収率98%

mp 129~130℃

[α]_D -111.8° (c=1.00, MeOH)

IR (KBr) cm^{-1} : 2470~3070, 1730, 1590, 1175, 750

NMR (CDCl₃) δ : 1.43~1.57 (1H, m), 1.95~2.57 (9H, m), 2.79~3.00 (3H, m), 3.42~3.62 (2H, m), 4.61~4.67 (1H, m), 7.01~7.13 (4H, m), 6.75~8.05 (1H, br s).

参考例 29

2-インダニル酸の代わりに(R)-(+)-1, 2, 3, 4-テトラヒドロナフタレン-2-イル酸を用い、L-チオプロリンエチルエステルの代わりにL-プロリンメチルエステルを用

いた以外は参考例1と同様に操作して、1-[(S)-(-)-1, 2, 3, 4-テトラヒドロナフタレン-2-イルアセチル]-L-プロリンメチルエステルを無色結晶として得た。収率72%

mp 62~64℃

[α]_D -132.4° (c=1.01, MeOH)

IR (KBr) cm^{-1} : 2830~3070, 1755, 1640, 1430, 1170, 750

NMR (CDCl₃) δ : 1.45~1.52 (1H, m), 1.91~2.56 (9H, m), 2.78~3.00 (3H, m), 3.46~3.68 (2H, m), 3.74 (3H, s), 4.52 (1H, dd, J=4Hz, 8.5Hz), 7.01~7.12 (4H, m)

参考例 28

参考例27で得た1-[(S)-(-)-1, 2, 3, 4-テトラヒドロナフタレン-2-イル

アセチル]-L-プロリンメチルエステルを参考例2と同様に加水分解して、1-[(R)-(+)-1, 2, 3, 4-テトラヒドロナフタレン-2-イルアセチル]-L-プロリンメチルエステルを無色油状物として得た。収率86%

[α]_D -8.3° (c=1.07, MeOH)

IR (neat) cm^{-1} : 2840~3060, 1740, 1640, 1170, 745

NMR (CDCl₃) δ : 1.42~1.52 (1H, m), 1.92~2.58 (9H, m), 2.79~3.01 (3H, m), 3.47~3.68 (2H, m), 3.74 (3H, s), 4.52 (1H, dd, J=4Hz, 8.5Hz), 7.04~7.12 (4H, m)

参考例 30

参考例29で得た1-[(R)-(+)-1, 2, 3, 4-テトラヒドロナフタレン-2-イルアセチル]-L-プロリンメチルエステルを参考例2と同様に加水分解して、1-[(R)-(+)-1, 2, 3, 4-テトラヒドロナフタレン-2

-イルアセチル]-L-チオプロリンを無色結晶として得た。収率66%

mp 153~154℃

$[\alpha]_D^{25} = -0.2^\circ$ ($c=0.95$, MeOH)

IR (KBr) cm^{-1} : 2300~3200, 1750, 1610, 1450, 765

NMR (CDCl₃) δ : 1.42~1.57 (1H, m), 1.96~2.57 (9H, m), 2.79~3.00 (3H, m), 3.43~3.59 (2H, m), 4.59~4.64 (1H, m), 7.01~7.13 (4H, m), 8.95~9.25 (1H, br)

参考例31

2-インダニル酢酸の代わりに(S)-(-)-1, 2, 3, 4-テトラヒドロナフタレン-2-イル酢酸を用い、L-チオプロリンエチルエステルの代わりにD-チオプロリンエチルエステルを用いた以外は参考例1と同様に操作して、3-[(S)-(-)-1, 2, 3, 4-テトラヒドロナフタレン-2-イルアセチル]-D-チオプロ

リンエチルエステルを無色結晶として得た。収率83%

mp 81~83℃

$[\alpha]_D^{25} = +39.7^\circ$ ($c=1.01$, MeOH)

IR (KBr) cm^{-1} : 2825~3000, 1735, 1645, 1405

NMR (CDCl₃) δ : 1.21~3.36 (14H, m), 4.14~4.29 (2H, m), 4.46~5.14 (3H, m), 6.96~7.11 (4H, m)

参考例32

参考例31で得た3-[(S)-(-)-1, 2, 3, 4-テトラヒドロナフタレン-2-イルアセチル]-D-チオプロリンエチルエステルを参考例2と同様に加水分解して、3-[(S)-(-)-1, 2, 3, 4-テトラヒドロナフタレン-2-イルアセチル]-D-チオプロリンを無色結晶として得た。収率75%

mp 145~149℃

$[\alpha]_D^{25} = +34.2^\circ$ ($c=0.93$, MeOH)

IR (KBr) cm^{-1} : 2300~3250, 1705, 1600, 1420, 745

NMR (CDCl₃) δ : 1.32~1.54 (1H, m), 1.86~2.04 (1H, m), 2.25~3.36 (9H, m), 4.43~5.18 (3H, m), 6.93~7.11 (4H, m), 10.88 (1H, s)

参考例33

2-インダニル酢酸の代わりに(R)-(+)-1, 2, 3, 4-テトラヒドロナフタレン-2-イル酢酸を用いた以外は参考例1と同様に操作して、3-[(R)-(+)-1, 2, 3, 4-テトラヒドロナフタレン-2-イルアセチル]-L-チオプロリンエチルエステルを無色結晶として得た。収率65%

mp 78~80℃

$[\alpha]_D^{25} = -41.7^\circ$ ($c=1.09$, MeOH)

IR (KBr) cm^{-1} : 2840~3050, 1740, 1650, 1410, 750

NMR (CDCl₃) δ : 1.21~1.57 (4

H, m), 1.93~3.37 (11H, m), 4.16~5.18 (5H, m), 6.98~7.14 (4H, m)

参考例34

参考例33で得た3-[(R)-(+)-1, 2, 3, 4-テトラヒドロナフタレン-2-イルアセチル]-L-チオプロリンエチルエステルを参考例2と同様に加水分解して、3-[(R)-(+)-1, 2, 3, 4-テトラヒドロナフタレン-2-イルアセチル]-L-チオプロリンを無色結晶として得た。収率50%

mp 151~152℃

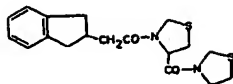
$[\alpha]_D^{25} = -32.6^\circ$ ($c=0.68$, MeOH)

IR (KBr) cm^{-1} : 2900, 2550, 1700, 1600, 1420, 740

NMR (CDCl₃) δ : 1.44~1.59 (1H, m), 1.99~2.05 (1H, m), 2.35~3.36 (9H, m), 4.50~5.12 (4H, m), 7.03~7.12 (4H, m)

実施例1

3-[3-(2-インダニルアセチル)-L-チオプロリン]チアゾリジン



3-(2-インダニルアセチル)-L-チオプロリン 0.60 g を塩化メチレン 5 ml に懸濁し、WSC・HCl 0.46 g を室温攪拌下加えた。5 分後、チアゾリジン 0.18 g の塩化メチレン溶液 5 ml を加え、さらに室温で 17 時間攪拌した。この反応液を水、希塩酸、飽和炭酸水素ナトリウムの順で洗浄した。有機層を無水硫酸マグネシウムで乾燥した後、減圧下で溶媒を留去し、得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィーで精製して無色油状物の 3-[3-(2-インダニルアセチル)-L-チオプロリン]チアゾリジンを 0.40 g (55%) 得た。

IR (neat) cm^{-1} : 2925, 1640,

1405, 740

NMR (CDCl_3) δ : 2.13~3.40 (13H, m), 4.50 (4H, s), 4.87~5.17 (1H, m), 7.03 (4H, s)

上記の油状物をイソプロピルエーテルで処理し、無色結品を得た。

mp 78~81.5℃

実施例 2

チアゾリジンの代わりにピロリジンを用いた以外は実施例 1 と同様に操作して、1-[3-(2-インダニルアセチル)-L-チオプロリン]ピロリジンを無色結品として得た。収率 70%

mp 82~83℃

IR (KBr) cm^{-1} : 2830~3070, 1640, 1420, 750

NMR (CDCl_3) δ : 1.79~2.09 (4H, m), 2.54~2.70 (4H, m), 2.90~3.89 (11H, m), 4.64 (2H, dd, $J=9\text{ Hz}$), 5.08 (1H, t, $J=7\text{ Hz}$), 7.10~7.20 (4H, m)

実施例 3

3-(2-インダニルアセチル)-L-チオプロリンの代わりに 1-(2-インダニルアセチル)-L-プロリンを用いた以外は実施例 1 と同様に操作して、3-[1-(2-インダニルアセチル)-L-プロリン]チアゾリジンを無色油状物として得た。収率 69%

IR (neat) cm^{-1} : 2830~3070, 1640, 1420, 1180, 740

NMR (CDCl_3) δ : 1.54~4.14 (17H, m), 4.31~4.92 (1H, m), 4.52 (2H, s), 7.02 (4H, s)

実施例 4

3-(2-インダニルアセチル)-L-チオプロリンの代わりに 1-(2-インダニルアセチル)-L-プロリンを用い、チアゾリジンの代わりにピロリジンを用いた以外は実施例 1 と同様に操作して、1-[1-(2-インダニルアセチル)-L-プロリン]ピロリジンを無色油状物として得た。収率 62%

IR (neat) cm^{-1} : 2880~3080, 1640, 1430, 1320, 745

NMR (CDCl_3) δ : 1.35~3.98 (21H, m), 4.47~4.84 (1H, m), 7.08 (4H, s)

実施例 5

3-(2-インダニルアセチル)-L-チオプロリンの代わりに 4-(2-インダニルアセチル)-DL-1, 4-チアザン-3-イルカルボン酸を用いた以外は実施例 1 と同様に操作して、3-[4-(2-インダニルアセチル)-DL-1, 4-チアザン-3-イルカルボニル]チアゾリジンを無色油状物として得た。収率 84%

IR (neat) cm^{-1} : 2972, 1643, 1433, 1340, 1225, 1190

NMR (CDCl_3) δ : 2.40~3.27 (13H, m), 3.60~4.06 (4H, m), 4.60 (2H, s), 5.40~5.56 (1H, m), 7.09~7.25 (4H, m)

実施例 6

3-(2-インダニルアセチル)-L-チオブ
ロリンの代わりに4-(2-インダニルアセチル)-
DL-1, 4-チアザン-3-イルカルボン酸
を用い、チアゾリジンの代わりにピロリジンを用
いた以外は実施例1と同様に操作して、1-[4-
(2-インダニルアセチル)-DL-1, 4-
チアザン-3-イルカルボニル]ピロリジンを無
色油状物として得た。収率62%

IR (neat) cm^{-1} : 2930, 1643, 1418, 1300, 1285, 1260, 1182, 1022

NMR (CDCl_3) δ : 1.72~2.05 (4H, m), 2.40~3.27 (11H, m), 3.27~3.72 (4H, m), 3.84~4.06 (2H, m), 5.37~5.49 (1H, m), 7.04~7.21 (4H, m)

実施例7

3-(2-インダニルアセチル)-L-チオブ
ロリンの代わりに1-(2-インダニルアセチル)-
DL-ビペリジン-2-イルカルボン酸を用い

得た。収率68%

IR (neat) cm^{-1} : 2950, 2870, 1640, 1420, 750

NMR (CDCl_3) δ : 1.61~1.97 (10H, m), 2.52~2.68 (4H, m), 2.88~2.99 (1H, m), 3.11~3.24 (2H, m), 3.35~3.75 (6H, m), 5.33~5.35 (1H, m), 7.10~7.21 (4H, m)

実施例9

3-(2-インダニルアセチル)-L-チオブ
ロリンの代わりに1-(2-インダニルアセチル)-
L-ビペリジン-2-イルカルボン酸を用いた
以外は実施例1と同様に操作して、3-[1-(2-
インダニルアセチル)-L-ビペリジン-2-
イルカルボニル]チアゾリジンを無色油状物と
して得た。収率72%

IR (neat) cm^{-1} : 2910, 1630, 1410, 740

NMR (CDCl_3) δ : 1.60~1.99 (6

た以外は実施例1と同様に操作して、3-[1-(
2-インダニルアセチル)-DL-ビペリジン-
2-イルカルボニル]チアゾリジンを無色油状
物として得た。収率71%

IR (neat) cm^{-1} : 2925, 1630, 1420, 740

NMR (CDCl_3) δ : 1.61~1.99 (6H, m), 2.52~2.67 (4H, m), 2.85~3.23 (5H, m), 3.56~3.92 (4H, m), 4.51~4.64 (2H, m), 5.37 (1H, brs), 7.10~7.25 (4H, m)

実施例8

3-(2-インダニルアセチル)-L-チオブ
ロリンの代わりに1-(2-インダニルアセチル)-
DL-ビペリジン-2-イルカルボン酸を用い、
チアゾリジンの代わりにピロリジンを用いた以外
は実施例1と同様に操作して、1-[1-(2-
インダニルアセチル)-DL-ビペリジン-2-
イルカルボニル]ピロリジンを無色油状物として

H, m), 2.52~2.67 (4H, m), 2.85~3.23 (5H, m), 3.60~3.83 (4H, m), 4.54~4.64 (2H, m), 5.37 (1H, brs), 7.11~7.21 (4H, m)

実施例10

3-(2-インダニルアセチル)-L-チオブ
ロリンの代わりに1-(2-インダニルアセチル)-
L-ビペリジン-2-イルカルボン酸を用い、
チアゾリジンの代わりにピロリジンを用いた以外
は実施例1と同様に操作して、1-[1-(2-
インダニルアセチル)-L-ビペリジン-2-
イルカルボニル]ピロリジンを無色油状物として得
た。収率48%

IR (neat) cm^{-1} : 2940, 2850, 1620, 1420, 730

NMR (CDCl_3) δ : 1.60~2.01 (10H, m), 2.51~2.68 (4H, m), 2.88~2.99 (1H, m), 3.11~3.23 (2H, m), 3.34~3.79 (6H, m),

5.32~5.35 (1H, m), 7.10~7.20 (4H, m)

実施例 11

3-(2-インダニルアセチル)-L-チオプロリンの代わりに1-(2-インダニルアセチル)-D-ピペリジン-2-イルカルボニルを用い、チアゾリジンの代わりにピロリジンを用いた以外は実施例1と同様に操作して、1-[1-(2-インダニルアセチル)-D-ピペリジン-2-イルカルボニル]ピロリジンを無色油状物として得た。収率91%

IR (neat) cm^{-1} : 2930, 2850, 1630, 1420, 730

NMR (CDCl_3) δ : 1.80~1.99 (10H, m), 2.52~2.68 (4H, m), 2.88~2.99 (1H, m), 3.11~3.23 (2H, m), 3.35~3.79 (6H, m), 5.32~5.35 (1H, m), 7.10~7.20 (4H, m)

実施例 12

H, m), 2.58~3.22 (7H, m), 3.32~4.07 (4H, m), 4.31~4.78 (3H, m), 6.92 (4H, s)

実施例 13

3-(2-インダニルアセチル)-L-チオプロリンの代わりに1-(1, 2, 3, 4-テトラヒドロナフタレン-2-イルカルボニル)-L-プロリンを用い、チアゾリジンの代わりにピロリジンを用いた以外は実施例1と同様に操作して、1-[1-(1, 2, 3, 4-テトラヒドロナフタレン-2-イルカルボニル)-L-プロリン]ピロリジンを無色油状物として得た。収率52%

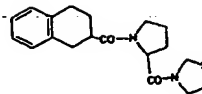
IR (neat) cm^{-1} : 2880~3070, 1640, 1435, 1360, 750

NMR (CDCl_3) δ : 1.48~2.27 (10H, m), 2.60~3.02 (5H, m), 3.13~3.69 (6H, m), 4.37~4.73 (1H, m), 6.88 (4H, s)

実施例 14

3-(2-インダニルアセチル)-L-チオプロリン

3-[1-(1, 2, 3, 4-テトラヒドロナフタレン-2-イルカルボニル)-L-プロリン]チアゾリジン



3-(2-インダニルアセチル)-L-チオプロリンの代わりに1-(1, 2, 3, 4-テトラヒドロナフタレン-2-イルカルボニル)-L-プロリンを用いた以外は実施例1と同様に操作して、3-[1-(1, 2, 3, 4-テトラヒドロナフタレン-2-イルカルボニル)-L-プロリン]チアゾリジンを無色油状物として得た。収率61%

IR (neat) cm^{-1} : 2880~3070, 1650, 1430, 1360, 1340, 1325, 750

NMR (CDCl_3) δ : 1.49~2.40 (6

ロリンの代わりに1-(1, 2, 3, 4-テトラヒドロナフタレン-2-イルアセチル)-L-プロリンを用いた以外は実施例1と同様に操作して、3-[1-(1, 2, 3, 4-テトラヒドロナフタレン-2-イルアセチル)-L-プロリン]チアゾリジンを無色油状物として得た。収率33%

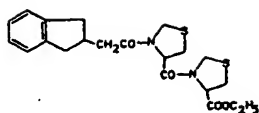
IR (neat) cm^{-1} : 2920, 1630, 1420, 740

NMR (CDCl_3) δ : 1.40~1.55 (1H, m), 1.92~3.17 (14H, m), 3.48~4.20 (4H, m), 4.50~4.87 (3H, m), 7.07 (4H, s)

実施例 15

3-[3-(2-インダニルアセチル)-L-チオプロリン]-L-チオプロリンエチルエステル

(以下空白)



チアソリジンの代わりにL-チオプロリンエチルエステルを用いた以外は実施例1と同様に操作して、3-[3-(2-インダニルアセチル)-L-チオプロリル]-L-チオプロリンエチルエステルを無色油状物として得た。収率75%

IR (neat) cm^{-1} : 2940, 1740, 1650, 1400, 740

NMR (CDCl_3) δ : 1.29 (3H, t, $J=7\text{Hz}$), 2.50~3.41 (11H, m), 4.21 (2H, q, $J=7\text{Hz}$), 4.57~4.70 (3H, m), 5.00~5.20 (3H, m), 7.10~7.26 (4H, m)

実施例16

1-[1-(2-インダニルアセチル)-L-プロリル]-L-プロリンメチルエステル

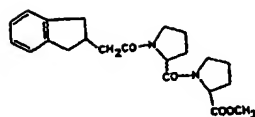
ルアミン0.7gを加え、室温で17時間攪拌した。反応液を減圧下で溶媒を留去し、残渣を酢酸エチルに溶解した。水、希塩酸、飽和炭酸水素ナトリウムの順で洗浄した。有機層を無水硫酸マグネシウムで乾燥した後、減圧下で留去し、得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィーで精製して、無色油状物の1-[1-(2-インダニルアセチル)-L-プロリル]-L-プロリンメチルエステルを1.0g (37%) 得た。

IR (neat) cm^{-1} : 2950, 1740, 1630, 1430, 740

NMR (CDCl_3) δ : 1.94~3.90 (2H, m), 4.57~4.73 (2H, m), 7.09~7.19 (4H, m)

実施例17

3-(2-インダニルアセチル)-L-チオプロリンエチルエステルの代わりに、実施例16で得た1-[1-(2-インダニルアセチル)-L-プロリル]-L-プロリンメチルエステルを用いた以外は参考例2と同様に加水分解して、1-



1-(2-インダニルアセチル)-L-プロリン0.82g及びN-ヒドロキシスクシンイミド0.35gをテトラヒドロフラン4mlに溶解した後、室温攪拌下DCC 0.74gのテトラヒドロフラン溶液2mlを滴下した。室温で17時間攪拌した後、不溶物を除去し、残渣を減圧下で溶媒を留去した。得られた油状物残渣をn-ヘキサンで洗浄後、ベンゼン5mlに溶解し、活性炭処理をした。このベンゼン溶液を減圧下で留去して無色アモルファスの1-(2-インダニルアセチル)-L-プロリンオキシスクシンイミドを0.72g得た。

上記の方法で得た活性エステル体2.6g及びL-プロリンメチルエステル塩酸塩1.2gをテトラヒドロフラン10mlに懸濁し、次いでトリエチ

[1-(2-インダニルアセチル)-L-プロリル]-L-プロリンを無色結晶として得た。収率27%

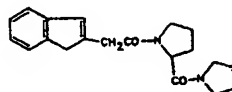
mp 163~165℃

IR (KBr) cm^{-1} : 2950, 1720, 1655, 1600, 1430, 740

NMR (CDCl_3) δ : 1.95~3.68 (19H, m), 4.10~5.15 (3H, m), 7.10~7.20 (4H, m)

実施例18

3-[1-(2-インデニルアセチル)-L-プロリル]チアソリジン



3-(2-インダニルアセチル)-L-チオプロリンの代わりに1-(2-インデニルアセチル)-L-プロリンを用いた以外は実施例1と同様に

操作して、3-[1-(2-インデニルアセチル)-L-プロリン]チアゾリジンを淡黄色アモルファスとして得た。収率55%

IR (KBr) cm^{-1} : 2880~3060, 1640, 1420, 1320, 755, 720

NMR (CDCl₃) δ : 1.93~2.25 (4H, m), 2.96~3.17 (2H, m), 3.45 (2H, s), 3.56 (2H, s), 3.49~4.22 (4H, m), 4.49~4.88 (3H, m), 6.70 (1H, s), 7.09~7.40 (4H, m)

実施例19

3-(2-インダニルアセチル)-L-チオプロリンの代わりに1-(2-インデニルアセチル)-L-プロリンを用い、チアゾリジンの代わりにピロリジンを用いた以外は実施例1と同様に操作して、1-[1-(2-インデニルアセチル)-L-プロリン]ピロリジンを淡黄色アモルファスとして得た。収率62%

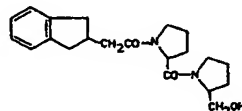
IR (KBr) cm^{-1} : 2880~3060,

1635, 1430, 1335, 1200, 750, 715

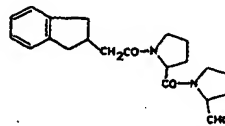
NMR (CDCl₃) δ : 1.81~2.27 (8H, m), 3.46 (2H, s), 3.56 (2H, s), 3.34~3.86 (6H, m), 4.62~4.71 (1H, m), 6.70 (1H, s), 7.08~7.39 (4H, m)

実施例20

1-[1-(2-インダニルアセチル)-L-プロリン]-L-プロリノール



80%メタノール水溶液9mlに氷冷状態で、水酸化ナトリウム0.57gを加えた。テトラヒドロフラン5mlとメタノール5mlの混合液に1-[1-(2-インダニルアセチル)-L-プロリン]メチルエステル1.1



5gを溶解して滴下した。滴下終了後室温に戻し、15時間攪拌した。反応液を希塩酸で酸性とし、エーテルで抽出し、有機層を飽和食塩水で洗浄した。有機層を無水硫酸ナトリウムで乾燥した後、減圧下で溶媒を留去し、得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィーで精製して、無色油状物の1-[1-(2-インダニルアセチル)-L-プロリン]-L-プロリノールを0.73g (68%)得た。

IR (neat) cm^{-1} : 3410, 2850~2970, 1635, 1440, 745

NMR (CDCl₃) δ : 1.53~2.23 (8H, m), 2.40~2.72 (4H, m), 2.92~3.00 (1H, m), 3.10~3.22 (2H, m), 3.45~3.98 (6H, m), 4.10~5.18 (2H, m), 5.20 (1H, br s), 7.06~7.22 (4H, m)

実施例21

1-[1-(2-インダニルアセチル)-L-プロリン]-L-プロリノール

塩化メチレン0.5mlに塩化オキサリル0.94gを溶解し、-60℃で攪拌した。塩化メチレン1.8mlに溶解したジメチルスルホキシド0.69gを滴下後、10分間攪拌を続け、更に実施例20で得た1-[1-(2-インダニルアセチル)-L-プロリン]-L-プロリノール1.30gを塩化メチレン9.5mlに溶解し、ゆっくりと滴下した。-60℃で15分間攪拌した後、トリエチルミン2.24gを滴下し、その後-30℃で1時間攪拌を続けた。反応液を室温に戻し、水を加えて攪拌し、有機層を希塩酸、飽和炭酸水素ナトリウム、水の順で洗浄した。有機層を無水硫酸ナトリウムで乾燥した後、減圧下で溶媒を留去し、得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィーで精製して、無色油状物の1-[1-(2-

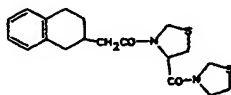
インダニルアセチル) - L-チオプロリン) - L-プロリナルを0.80g (62%) 得た。

IR (neat) cm^{-1} : 2850 ~ 3070, 1735, 1640, 1435, 750

NMR (CDCl_3) δ : 1.74 ~ 2.25 (8H, m), 2.37 ~ 2.71 (4H, m), 2.94 ~ 3.24 (3H, m), 3.44 ~ 3.95 (4H, m), 4.60 ~ 4.74 (2H, m), 7.10 ~ 7.21 (4H, m), 9.54 (1H, d, $J = 2\text{ Hz}$)

実施例 22

3 - {3 - (1, 2, 3, 4-テトラヒドロナフタレン-2-イルアセチル) - L-チオプロリン} チアソリジン



3 - (1, 2, 3, 4-テトラヒドロナフタレ

3 - (2-インダニルアセチル) - L-チオプロリンの代わりに3 - (1, 2, 3, 4-テトラヒドロナフタレン-2-イルアセチル) - L-チオプロリンを用い、チアソリジンの代わりにピロリジンを用いた以外は実施例1と同様に操作して、1 - {3 - (1, 2, 3, 4-テトラヒドロナフタレン-2-イルアセチル) - L-チオプロリン} ピロリジンを無色結晶として得た。

収率 52%

mp 118 ~ 120°C

IR (KBr) cm^{-1} : 2920, 1635, 1435, 1400, 745

NMR (CDCl_3) δ : 1.42 ~ 1.53 (1H, m), 1.83 ~ 2.08 (5H, m), 2.30 ~ 2.60 (4H, m), 2.77 ~ 3.66 (6H, m), 4.65 ~ 4.75 (2H, m), 5.10 (1H, t, $J = 7\text{ Hz}$), 7.02 ~ 7.11 (4H, m)

実施例 24

3 - (2-インダニルアセチル) - L-チオプロ

リン-2-イルアセチル) - L-チオプロリン4.6g及びWSC·HCl 3.5gを塩化メチレン40mlに加え、室温で5分間攪拌した。次いで、チアソリジン1.3gの塩化メチレン溶液40mlを室温に加え、更に17時間攪拌した。この反応液を水、希塩酸、飽和炭酸水素ナトリウムの順で洗浄した。有機層を無水硫酸マグネシウムで乾燥した後、減圧下で溶媒を除去し、得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィーで精製して、無色粉末の3 - {3 - (1, 2, 3, 4-テトラヒドロナフタレン-2-イルアセチル) - L-チオプロリン} チアソリジンを2.8g (49%) 得た。

mp 80 ~ 90°C

IR (KBr) cm^{-1} : 2920, 1635, 1430, 1400, 750

NMR (CDCl_3) δ : 1.41 ~ 3.40 (13H, m), 3.60 ~ 5.25 (7H, m), 6.80 ~ 7.36 (4H, m)

実施例 23

ロリンの代わりに1 - (1, 2, 3, 4-テトラヒドロナフタレン-2-イルアセチル) - L-チオプロリンを用い、チアソリジンの代わりにピロリジンを用いた以外は実施例1と同様に操作して、1 - {1 - (1, 2, 3, 4-テトラヒドロナフタレン-2-イルアセチル) - L-チオプロリン} ピロリジンを無色結晶として得た。収率46%

mp 110 ~ 113°C

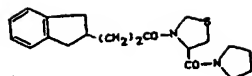
IR (KBr) cm^{-1} : 2850 ~ 3070, 1635, 1440, 1420, 1320, 750

NMR (CDCl_3) δ : 1.40 ~ 2.54 (14H, m), 2.74 ~ 2.98 (3H, m), 3.34 ~ 3.88 (6H, m), 4.66 ~ 4.71 (1H, m), 6.98 ~ 7.07 (4H, m)

実施例 25

1 - {3 - [3 - (インダン-2-イル) プロピニル] - L-チオプロリン} ピロリジン

(以下空白)



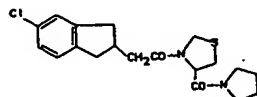
1-L-チオプロリルピロリジン塩酸塩0.89 gを塩化メチレン20 mlに溶解し、トリエチルアミン0.40 g及び3-(インダン-2-イル)プロピオン酸0.76 gを氷冷操作下加えた。10分間氷冷操作後、WSC・HCl 0.92 gを氷冷操作下加え、さらに室温で16時間操作した。この反応液を希塩酸、水、飽和炭酸水素ナトリウムの順で洗浄した。有機層を無水硫酸マグネシウムで乾燥した後、減圧下で溶媒を留去し、得られた残液を酢酸エチル-イソプロピルエーテルの混合溶媒から再結晶して無色結晶の1-(3-(インダン-2-イル)プロピオニル)-L-チオプロリル)ピロリジンを1.02 g (71%) 得た。

mp 92~93℃

0~3.59 (7H, m), 4.65~4.73 (2H, m), 3.84~3.88 (1H, m), 5.07 (1H, t, J=7 Hz), 7.09~7.19 (4H, m)

実施例 27

1-[3-(5-クロロインダン-2-イルアセチル)-L-チオプロリル]ピロリジン



3-(インダン-2-イル)プロピオン酸の代わりに5-クロロインダン-2-イル酢酸を用いた以外は実施例25と同様に操作して、1-[3-(5-クロロインダン-2-イルアセチル)-L-チオプロリル]ピロリジンを無色油状物として得た。収率93%

IR (neat) cm^{-1} : 2950, 1640, 1420, 750

IR (KBr) cm^{-1} : 2900, 1660, 1640, 1410, 750

NMR (CDCl_3) δ : 1.84~2.04 (6H, m), 2.44~2.65 (5H, m), 3.02~3.61 (7H, m), 3.82~3.91 (1H, m), 4.67~4.75 (2H, m), 5.06 (1H, t, J=7 Hz), 7.09~7.19 (4H, m)

実施例 26

3-(インダン-2-イル)プロピオン酸の代わりに4-(インダン-2-イル)酢酸を用いた以外は実施例25と同様に操作して、1-(3-(4-(インダン-2-イル)ブタノイル)-L-チオプロリル)ピロリジンを無色結晶として得た。収率49%

mp 99~100℃

IR (KBr) cm^{-1} : 2950, 1660, 1640, 1410, 750

NMR (CDCl_3) δ : 1.53~2.04 (8H, m), 2.39~2.63 (5H, m), 3.0

NMR (CDCl_3) δ : 1.82~2.68 (8H, m), 2.01~3.89 (9H, m), 4.58~5.12 (3H, m), 7.06~7.17 (3H, m)

実施例 28

3-(インダン-2-イル)プロピオン酸の代わりに5-メチルインダン-2-イル酢酸を用いた以外は実施例25と同様に操作して、1-[3-(5-メチルインダン-2-イルアセチル)-L-チオプロリル]ピロリジンを無色結晶として得た。収率74%

mp 115~123℃

IR (KBr) cm^{-1} : 2970, 1630, 1440, 1410, 805, 780

NMR (CDCl_3) δ : 1.81~2.23 (4H, m), 2.30 (3H, s), 2.33~3.90 (13H, m), 4.53~5.13 (3H, m), 6.92~7.09 (3H, m)

実施例 29

3-(インダン-2-イル)プロピオン酸の代

わりに5-ニトロインダン-2-イル酢酸を用いた以外は実施例25と同様に操作して、1-[3-(5-ニトロインダン-2-イルアセチル)-L-チオプロリン]ピロリジンを無色結晶として得た。収率37%

IR (neat) cm^{-1} : 2960, 1655, 1630, 1410, 735

NMR (CDCl_3) δ : 1.78~2.09 (4H, m), 2.57~2.62 (2H, m), 2.65~2.79 (2H, m), 2.98~3.33 (5H, m), 3.35~3.48 (2H, m), 3.53~3.60 (1H, m), 3.73~3.86 (1H, m), 4.61~4.72 (2H, m), 5.09 (1H, t, $J=7\text{Hz}$), 7.30~7.33 (1H, m), 8.01~8.04 (2H, m)

実施例30

実施例29で得た1-[3-(5-ニトロインダン-2-イルアセチル)-L-チオプロリン]ピロリジン0.63gを酢酸9mlと水6mlの混

7 (2H, m), 6.94~6.97 (1H, m)

実施例31

3-(2-インダニルアセチル)-L-チオプロリンの代わりに、参考例26で得た3-(2-インダニルアセチル)-D-チオプロリンを用い、チアゾリジンの代わりにピロリジンを用いた以外は実施例1と同様に操作して、1-[3-(2-インダニルアセチル)-D-チオプロリン]ピロリジンを無色結晶として得た。収率44%

mp 81~83℃

IR (KBr) cm^{-1} : 2950, 1640, 1420, 750

NMR (CDCl_3) δ : 1.80~2.70 (8H, m), 2.91~3.90 (9H, m), 4.60~5.13 (3H, m), 7.10~7.22 (4H, m)

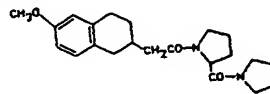
実施例32

1-[1-(6-メトキシ-1, 2, 3, 4-テトラヒドロナフタレン-2-イルアセチル)-L-プロリン]ピロリジン

液に溶解し、鉄粉1.00gを少量ずつ加え、室温で1時間操作した。反応終了後、鉄粉を濾去し、濾液を10%水酸化ナトリウムで弱アルカリ性とし、酢酸エチルで抽出した。有機層を飽和食塩水で洗浄し、有機層を無水硫酸マグネシウムで乾燥した後、減圧下で溶媒を留去した。得られた残渣をシリカゲルクロマトグラフィーで精製して、無色油状物の1-[3-(5-アミノインダン-2-イルアセチル)-L-チオプロリン]ピロリジン0.34g (59%)を得た。

IR (neat) cm^{-1} : 3345, 2925, 1640, 1410, 750

NMR (CDCl_3) δ : 1.84~2.02 (4H, m), 2.47~2.60 (4H, m), 2.89~3.18 (4H, m), 3.25~3.32 (1H, m), 3.42~3.48 (2H, m), 3.53~3.63 (1H, m), 3.67~4.20 (2H, br), 3.81~3.90 (1H, m), 4.65 (2H, dd, $J=15\text{Hz}$, 9Hz), 5.09 (1H, t, $J=7\text{Hz}$), 6.47~6.6



3-(2-インダニルアセチル)-L-チオプロリンの代わりに、参考例21で得た1-(6-メトキシ-1, 2, 3, 4-テトラヒドロナフタレン-2-イルアセチル)-L-プロリンを用い、チアゾリジンの代わりにピロリジンを用いた以外は実施例1と同様に操作して、1-[1-(6-メトキシ-1, 2, 3, 4-テトラヒドロナフタレン-2-イルアセチル)-L-プロリン]ピロリジンを無色油状物として得た。収率24%

IR (neat) cm^{-1} : 2825~3050, 1655, 1635, 1430, 1035

NMR (CDCl_3) δ : 1.36~1.54 (1H, m), 1.75~2.54 (13H, m), 2.68~2.93 (3H, m), 3.32~3.89 (9H, m), 4.64~4.73 (1H, m),

6.57~6.71 (2H, m), 6.93~7.04 (1H, m)

実施例33

3-(2-インデニルアセチル)-L-チオプロリンの代わりに、参考例21で得た1-(6-メトキシ-1, 2, 3, 4-テトラヒドロナフタレン-2-イルアセチル)-L-プロリンを用いた以外は実施例1と同様に操作して、3-[1-(6-メトキシ-1, 2, 3, 4-テトラヒドロナフタレン-2-イルアセチル)-L-プロリン]チアゾリジンを無色油状物として得た。収率57%

IR (neat) cm^{-1} : 2825~2910, 1635, 1420, 1150

NMR (CDCl₃) δ : 1.36~1.57 (1H, m), 1.86~2.54 (10H, m), 2.68~4.25 (11H, m), 4.46~4.89 (3H, m), 6.57~6.71 (2H, m), 6.93~7.04 (1H, m)

実施例34

レン-2-イルアセチル)-L-チオプロリンを用いた以外は実施例1と同様に操作して、3-[3-(6-メトキシ-1, 2, 3, 4-テトラヒドロナフタレン-2-イルアセチル)-L-チオプロリン]チアゾリジンを無色油状物として得た。収率87%

IR (neat) cm^{-1} : 2925, 1640, 1500, 1420, 750

NMR (CDCl₃) δ : 1.42~3.49 (13H, m), 3.70~5.17 (10H, m), 6.60~6.89 (2H, m), 6.87~7.00 (1H, m)

実施例35

3-(2-インデニルアセチル)-L-チオプロリンの代わりに、参考例25で得た3-(5, 7-ジメチル-1, 2, 3, 4-テトラヒドロナフタレン-2-イルアセチル)-L-チオプロリンを用い、チアゾリジンの代わりにピロリジンを用いた以外は実施例1と同様に操作して、1-[3-(5, 7-ジメチル-1, 2, 3, 4-テ

3-(2-インデニルアセチル)-L-チオプロリンの代わりに、参考例23で得た3-(6-メトキシ-1, 2, 3, 4-テトラヒドロナフタレン-2-イルアセチル)-L-チオプロリンを用い、チアゾリジンの代わりにピロリジンを用いた以外は実施例1と同様に操作して、1-[3-(6-メトキシ-1, 2, 3, 4-テトラヒドロナフタレン-2-イルアセチル)-L-チオプロリン]ピロリジンを無色油状物として得た。収率52%

IR (neat) cm^{-1} : 2920, 1660, 1500, 1420, 750

NMR (CDCl₃) δ : 1.39~3.90 (19H, m), 4.58~5.13 (3H, m), 6.60~6.68 (2H, m), 6.94~7.00 (1H, m)

実施例35

3-(2-インデニルアセチル)-L-チオプロリンの代わりに、参考例23で得た3-(6-メトキシ-1, 2, 3, 4-テトラヒドロナフ

ラヒドロナフタレン-2-イルアセチル)-L-チオプロリン]ピロリジンを無色油状物として得た。収率60%

IR (neat) cm^{-1} : 2860~2960, 1640, 1410, 745

NMR (CDCl₃) δ : 1.39~1.57 (1H, m), 1.79~3.93 (24H, m), 4.34~4.75 (2H, m), 5.10 (1H, t, $J=7\text{Hz}$), 6.71~6.82 (2H, m)

実施例37

3-(2-インデニルアセチル)-L-チオプロリンの代わりに、参考例19で得た3-(2-インデニルアセチル)-L-チオプロリンを用い、チアゾリジンの代わりにピロリジンを用いた以外は実施例1と同様に操作して、1-[3-(2-インデニルアセチル)-L-チオプロリン]ピロリジンを無色結晶として得た。収率44%

mp 137~137.5℃

IR (KBr) cm^{-1} : 2950, 1655, 1635, 1445, 1400, 920

NMR (CDCl₃) δ: 1.86~2.04 (4 H, m), 3.12~3.89 (10H, m), 4.72 (2H, s), 5.05 (1H, t, J=7 Hz), 6.72 (1H, s), 7.13~7.41 (4H, m)

実施例 38

3-(2-インデニルアセチル)-L-チオプロリンの代わりに、参考例10で得た3-(2-インデニルアセチル)-L-チオプロリンを用いた以外は実施例1と同様に操作して、3-[3-(2-インデニルアセチル)-L-チオプロリル]チアゾリジンを無色結晶として得た。収率36%

mp 100~101℃

IR (KBr) cm⁻¹: 2950, 1640, 1415, 1170

NMR (CDCl₃) δ: 2.98~4.26 (8 H, m), 3.43 (2H, s), 3.64 (2H, s), 4.50~4.75 (3H, m), 4.88~5.08 (1H, m), 6.71 (1H, s), 7.11~7.41 (4H, m)

H, m), 2.77~2.88 (4H, m), 3.10~3.88 (6H, m), 4.41~4.61 (2H, m), 5.03~5.12 (1H, m), 7.03~7.26 (4H, m)

実施例 40

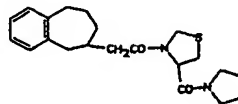
3-(2-インデニルアセチル)-L-チオプロリンの代わりに1-(2-インデニルアセチル)-L-プロリンを用い、チアゾリジンの代わりにL-プロリンメチルエステルを用いた以外は実施例1と同様に操作して、1-[1-(2-インデニルアセチル)-L-プロリル]-L-プロリンメチルエステルを無色油状物として得た。収率75%

IR (neat) cm⁻¹: 2950, 1745, 1640, 1430, 1195, 730

NMR (CDCl₃) δ: 1.85~2.31 (8 H, m), 3.44 (2H, s), 3.55 (2H, s), 3.71 (3H, s), 3.36~3.97 (4H, m), 4.51~4.77 (2H, m), 6.68 (1H, s), 7.08~7.39 (4H, m)

実施例 39

1-[3-(2, 3, 4, 5-テトラヒドロ-1H-ベンゾシクロヘプテン-2-イルアセチル)-L-チオプロリル]ピロリジン



3-(インダン-2-イル)プロピオン酸の代わりに2, 3, 4, 5-テトラヒドロ-1H-ベンゾシクロヘプテン-2-イル酢酸を用いた以外は実施例25と同様に操作して、1-[3-(2, 3, 4, 5-テトラヒドロ-1H-ベンゾシクロヘプテン-2-イルアセチル)-L-チオプロリル]ピロリジンを無色アモルファスとして得た。収率69%

IR (KBr) cm⁻¹: 2900, 1635, 1405, 750

NMR (CDCl₃) δ: 1.65~2.34 (9

実施例 41

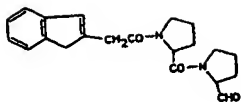
1-[1-(2-インデニルアセチル)-L-プロリル]-L-プロリンメチルエステルの代わりに1-[1-(2-インデニルアセチル)-L-プロリル]-L-プロリンメチルエステルを用いた以外は実施例20と同様に操作して、1-[1-(2-インデニルアセチル)-L-プロリル]-L-プロリノールを無色油状物として得た。収率58%

IR (neat) cm⁻¹: 3400, 2970, 1630, 1440, 1050, 755

NMR (CDCl₃) δ: 1.50~2.28 (8 H, m), 3.44 (2H, s), 3.56 (2H, s), 3.30~3.81 (6H, m), 4.06~4.39 (1H, m), 4.60~4.89 (1H, m), 5.04~5.22 (1H, m), 6.71 (1H, s), 7.09~7.39 (4H, m)

実施例 42

1-[1-(2-インデニルアセチル)-L-プロリル]-L-プロリナール



実施例41で得た1-[1-(2-インデニルアセチル)-L-プロリル]-L-プロリノール0.53g及びトリエチルアミン0.76gをジメチルスルホキシド6mlに溶解し、三酸化イオウ-ピリジン錯体1.19gを加え、室温で1時間攪拌した。反応液に水10mlを加え、酢酸エチルで抽出した。有機層を希硫酸、水、飽和炭酸水素ナトリウムの順で洗浄し、有機層を無水硫酸マグネシウムで乾燥した後、減圧下で溶媒を留去し、得られた残渣をシリカゲルクロマトグラフィーで精製して無色油状物の1-[1-(2-インデニルアセチル)-L-プロリル]-L-プロリノールを0.29g (55%) 得た。

IR (neat) cm^{-1} : 2700, 1725, 1635, 1430, 755

^1H , m), 1.78~2.55 (13H, m), 2.78~3.00 (3H, m), 3.34~3.89 (6H, m), 4.89 (1H, dd, $J=3.5$ Hz, 8.5 Hz), 7.01~7.10 (4H, m)

実施例44

3-(2-インデニルアセチル)-L-チオプロリンの代わりに参考例30で得た1-[(R)-(-)-1, 2, 3, 4-テトラヒドロナフタレン-2-イルアセチル]-L-プロリンを用い、チアゾリジンの代わりにピロリジンを用いた以外は実施例1と同様に操作して、1-(1-[(R)-(-)-1, 2, 3, 4-テトラヒドロナフタレン-2-イルアセチル]-L-プロリル)ピロリジンを無色結晶として得た。収率44%

mp 109~110°C

$[\alpha]_D^{25}$: +13.7° ($c=1.0$, MeOH)

IR (KBr) cm^{-1} : 2830~2990, 1630, 1440, 1415, 750

NMR (CDCl₃) δ : 1.38~1.52 (1H, m), 1.82~2.57 (12H, m), 2

NMR (CDCl₃) δ : 1.65~2.32 (8H, m), 3.39~4.00 (8H, m), 4.55~4.77 (2H, m), 6.69 (1H, s), 7.03~7.44 (4H, m), 9.53 (1H, s)

実施例43

3-(2-インデニルアセチル)-L-チオプロリンの代わりに参考例28で得た1-[(S)-(-)-1, 2, 3, 4-テトラヒドロナフタレン-2-イルアセチル]-L-プロリンを用い、チアゾリジンの代わりにピロリジンを用いた以外は実施例1と同様に操作して、1-(1-[(S)-(-)-1, 2, 3, 4-テトラヒドロナフタレン-2-イルアセチル]-L-プロリル)ピロリジンを無色結晶として得た。収率52%

mp 104~106°C

$[\alpha]_D^{25}$: -83.8° ($c=1.0$, MeOH)

IR (KBr) cm^{-1} : 2830~3070, 1650, 1635, 1435, 750

NMR (CDCl₃) δ : 1.40~1.55 (1

.74~3.00 (3H, m), 3.63~3.89 (6H, m), 4.69 (1H, dd, $J=3.5$ Hz, 8 Hz), 7.01~7.12 (4H, m)

実施例45

3-(インダン-2-イル)プロピオン酸の代わりに(S)-(-)-1, 2, 3, 4-テトラヒドロナフタレン-2-イル酸を用い、1-L-チオプロリルピロリジン塩酸塩の代わりに3-L-プロリルチアゾリジン塩酸塩を用いた以外は実施例25と同様に操作して、3-(1-[(S)-(-)-1, 2, 3, 4-テトラヒドロナフタレン-2-イルアセチル]-L-プロリル)チアゾリジンを無色油状物として得た。収率63%

$[\alpha]_D^{25}$: -69.5° ($c=1.01$, MeOH)

IR (neat) cm^{-1} : 2910, 1640, 1420, 745

NMR (CDCl₃) δ : 1.44~1.51 (1H, m), 1.95~2.53 (9H, m), 2.80~3.17 (5H, m), 3.48~4.20 (4H, m), 4.50~4.87 (3H, m), 7.0

2~7.09 (4H, m)

実施例46

3-(2-インダニルアセチル)-L-チオプロリンの代わりに参考例30で得た1-[(R)-(-)-1, 2, 3, 4-テトラヒドロナフタレン-2-イルアセチル]-L-プロリンを用いた以外は実施例1と同様に操作して、3-(1-[(R)-(+)-1, 2, 3, 4-テトラヒドロナフタレン-2-イルアセチル]-L-プロリン)チアソリジンを無色結晶として得た。収率30%

mp 97~99℃

[α]_D: +19.5° (c=0.67, MeOH)IR (KBr) cm⁻¹: 2840~3000, 1625, 1450, 1420

NMR (CDCl₃) δ: 1.36~1.54 (1H, m), 1.86~3.21 (14H, m), 3.46~4.25 (4H, m), 4.46~4.86 (3H, m), 7.04~7.10 (4H, m)

実施例47

-(-)-1, 2, 3, 4-テトラヒドロナフタレン-2-イルアセチル]-D-チオプロリンを用い、チアソリジンの代わりにピロリジンを用いた以外は実施例1と同様に操作して、1-(3-[(S)-(-)-1, 2, 3, 4-テトラヒドロナフタレン-2-イルアセチル]-D-チオプロリン)ピロリジンを無色結晶として得た。収率65%

mp 153~155℃

[α]_D: +53.3° (c=1.01, MeOH)IR (KBr) cm⁻¹: 2840~3000, 1635, 1440, 1400, 750

NMR (CDCl₃) δ: 1.43~1.61 (1H, m), 1.79~3.93 (17H, m), 4.57~4.79 (2H, m), 5.11 (1H, t, J=7Hz), 7.04~7.14 (4H, m)

実施例49

3-(2-インダニルアセチル)-L-チオプロリンの代わりに参考例34で得た3-[(R)-(+)-1, 2, 3, 4-テトラヒドロナフタ

3-(インダン-2-イル)プロピオン酸の代わりに(S)-(-)-1, 2, 3, 4-テトラヒドロナフタレン-2-イル酸を用いた以外は実施例25と同様に操作して、1-(3-[(S)-(-)-1, 2, 3, 4-テトラヒドロナフタレン-2-イルアセチル]-L-チオプロリン)ピロリジンを無色結晶として得た。収率81%

mp 121~122.5℃

[α]_D: -153.1° (c=0.60, MeOH)IR (KBr) cm⁻¹: 2085~3050, 1620, 1445, 1410

NMR (CDCl₃) δ: 1.41~1.59 (1H, m), 1.79~3.64 (17H, m), 3.79~3.93 (1H, m), 4.67 (1H, d, J=9Hz), 4.72 (1H, d, J=9Hz), 5.12 (1H, t, J=7Hz), 7.00~7.13 (4H, m)

実施例48

3-(2-インダニルアセチル)-L-チオプロリンの代わりに参考例32で得た3-[(S)

レン-2-イルアセチル]-L-チオプロリンを用い、チアソリジンの代わりにピロリジンを用いた以外は実施例1と同様に操作して、1-(3-[(R)-(+)-1, 2, 3, 4-テトラヒドロナフタレン-2-イルアセチル]-L-チオプロリン)ピロリジンを無色結晶として得た。収率31%

mp 154~156℃

[α]_D: -52.3° (c=0.85, MeOH)IR (KBr) cm⁻¹: 2920, 1640, 1440, 1400, 750

NMR (CDCl₃) δ: 1.41~2.57 (10H, m), 2.75~3.90 (10H, m), 4.55~5.13 (3H, m), 7.04~7.11 (4H, m)

実施例50

3-(インダン-2-イル)プロピオン酸の代わりに(R)-(+)-1, 2, 3, 4-テトラヒドロナフタレン-2-イル酸を用い、1-L-チオプロリンピロリジン塩の代わりに1-

D-チオプロリルピロリジン硫酸塩を用いた以外は実施例25と同様に操作して、1-(3-[(R)-(+)-1, 2, 3, 4-テトラヒドロナフタレン-2-イルアセチル]-D-チオプロリル)ピロリジンを無色結晶として得た。収率59%

mp 121~123℃

$[\alpha]_D^{25} +149.9^\circ$ ($c=0.72$, MeOH)

IR (KBr) cm^{-1} : 2825~3050, 1630, 1445, 1410, 750

NMR (CDCl₃) δ : 1.41~1.56 (1H, m), 1.79~3.62 (17H, m), 3.81~3.90 (1H, m), 4.66 (1H, d, $J=9\text{Hz}$), 4.72 (1H, d, $J=9\text{Hz}$), 5.11 (1H, t, 7Hz), 7.01~7.10 (4H, m)

実施例51

3-(インダン-2-イル)プロピオン酸の代わりに(S)-(-)-1, 2, 3, 4-テトラヒドロナフタレン-2-イル酸を用い、1-L

-チオプロリルピロリジン硫酸塩の代わりに3-L-チオプロリルチアゾリジン硫酸塩を用いた以外は実施例25と同様に操作して、3-(3-[(S)-(-)-1, 2, 3, 4-テトラヒドロナフタレン-2-イルアセチル]-L-チオプロリル)チアゾリジンを無色結晶として得た。収率38%

mp 119~121℃

$[\alpha]_D^{25} -128.0^\circ$ ($c=0.73$, MeOH)

IR (KBr) cm^{-1} : 2825~3050, 1640, 1620, 1410, 745

NMR (CDCl₃) δ : 1.39~1.57 (1H, m), 1.93~4.25 (14H, m), 4.46~4.93 (4H, m), 5.07~5.21 (1H, m), 7.00~7.14 (4H, m)

実施例52

3-(2-インダニルアセチル)-L-チオプロリンの代わりに参考例34で得た3-[(R)-(+)-1, 2, 3, 4-テトラヒドロナフタレン-2-イルアセチル]-L-チオプロリンを

用いた以外は実施例1と同様に操作して、3-(3-[(R)-(+)-1, 2, 3, 4-テトラヒドロナフタレン-2-イルアセチル]-L-チオプロリル)チアゾリジンを無色結晶として得た。収率37%

mp 152~154℃

$[\alpha]_D^{25} -35.7$ ($c=0.23$, MeOH)

IR (KBr) cm^{-1} : 2810, 1630, 1430, 1405, 750

NMR (CDCl₃) δ : 1.42~3.35 (13H, m), 3.67~5.18 (7H, m), 7.04~7.11 (4H, m)

製剤例1

実施例2の化合物	50g
乳糖	315g
トウモロコシデンプン	125g
結晶セルロース	25g

上記成分を均一に混合し、7.5%ヒドロキシプロピルセルロース水溶液200mlを加え、押出し造粒機により、直径0.5mmスクリーンを用い

て顆粒とし、直ちにマルメライザーにより丸めた後、乾燥し顆粒剤とした。

この乾燥顆粒剤に下記組成のフィルムコーティング液1.9kgを流動層造粒機を用いてコーティングし、腸溶性顆粒剤とした。

コーティング液組成:

ヒドロキシプロピルメチルセルロース	
フタレート	5.0 (w/w) %
ステアリン酸	0.25 (w/w) %
塩化メチレン	50.0 (w/w) %
エタノール	44.75 (w/w) %

製剤例2

実施例18の化合物	20g
乳糖	100g
トウモロコシデンプン	36g
結晶セルロース	30g
カルボキシメチルセルロースカルシウム	10g
ステアリン酸マグネシウム	4g

上記組成の成分を均一に混合し、単発打錠機に

て直径7.5mmの枠で1錠200mgの錠剤とした。

次いで、この錠剤に下記組成のコーティング液をスプレーコーティングし、1錠当たり1.0mgの被膜を施し、腸溶性フィルムコーティング錠剤とした。

コーティング液組成:

ヒドロキシプロピルメチルセルロース

フタレート 8.0 (w/w) %

グリセリン脂肪酸エステル 0.4 (w/w) %

塩化メチレン 50.0 (w/w) %

サラシミツロウ 0.1 (w/w) %

イソプロパノール 41.5 (w/w) %

〔発明の効果〕

上記のごとく、本発明の化合物はプロリルエン
ドペプチダーゼ阻害作用、抗低血糖作用及び抗健
忘作用を有することから、脳循環・脳代謝・記憶
改善作用を併せ持ち、かつ安全性も高く、脳出血
後遺症、脳梗塞後遺症、脳動脈硬化症、くも膜下
出血後遺症、頭部外傷後遺症、脳手術後遺症、脳

血管性痴呆症、パーキンソン病、アルツハイマー
病、ビック病、低血糖中等後遺症、アルコール脳
症等の治療薬として有用である。

出願人 ゼリア新薬工業株式会社

第1頁の続き

⑤Int. Cl. ⁸	識別記号	庁内整理番号
A 61 K 31/425	ABN	7475-4C
31/445		
C 07 D 211/60		7180-4C
277/04		7431-4C
401/06		6742-4C
417/06		6742-4C
C 07 K 5/06	Z	8318-4H
// C 07 D 277/06		7431-4C
279/12		7431-4C
C 12 N 9/99		7823-4B

②発明者 小倉	邦 義	埼玉県大里郡江南町大字押切字沼上2512-1	ゼリア新薬工業株式会社中央研究所内
②発明者 田中	芳 明	埼玉県大里郡江南町大字押切字沼上2512-1	ゼリア新薬工業株式会社中央研究所内
②発明者 加藤	久 宜	埼玉県大里郡江南町大字押切字沼上2512-1	ゼリア新薬工業株式会社中央研究所内
②発明者 中田	直 樹	埼玉県大里郡江南町大字押切字沼上2512-1	ゼリア新薬工業株式会社中央研究所内
②発明者 三浦	直 良	埼玉県大里郡江南町大字押切字沼上2512-1	ゼリア新薬工業株式会社中央研究所内
②発明者 森田	光	埼玉県大里郡江南町大字押切字沼上2512-1	ゼリア新薬工業株式会社中央研究所内